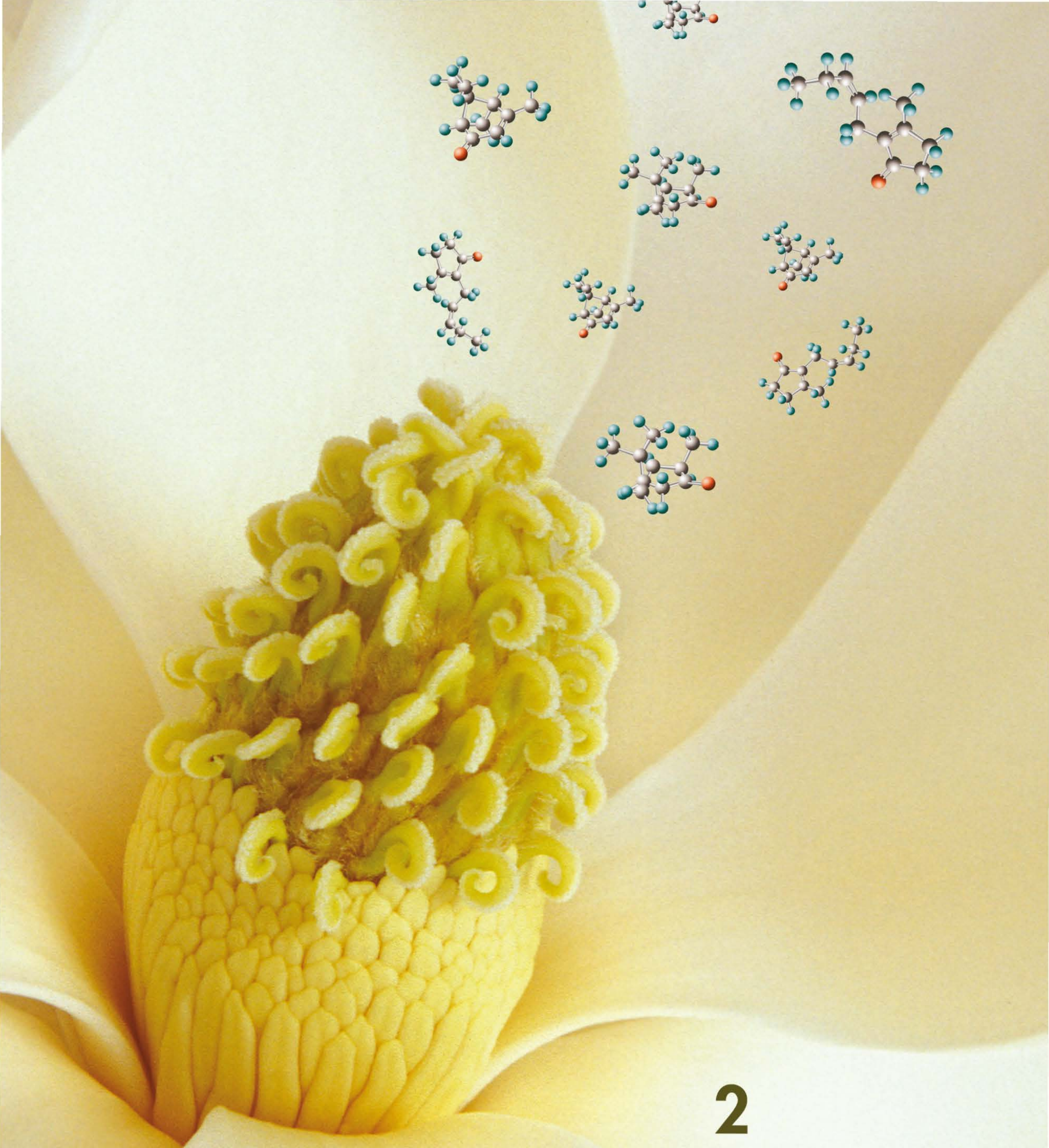
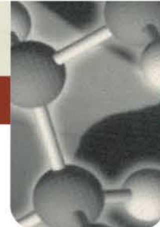


2

T. W. GRAHAM SOLOMONS CRAIG B. FRYHLE | QUÍMICA ORGÂNICA | 10ª Edição

genio
GEN | Informação Online

gen | LTC



Química Orgânica

abdr
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIREITOS REPROGRÁFICOS
Respeite o direito autoral



O GEN | Grupo Editorial Nacional reúne as editoras Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária, que publicam nas áreas científica, técnica e profissional.

Essas empresas, respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras que têm sido decisivas na formação acadêmica e no aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e de estudantes de Administração, Direito, Enfermagem, Engenharia, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Educação Física e muitas outras ciências, tendo se tornado sinônimo de seriedade e respeito.

Nossa missão é prover o melhor conteúdo científico e distribuí-lo de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade, sem comprometer o crescimento contínuo e a rentabilidade do grupo.

DÉCIMA EDIÇÃO

Química Orgânica

Volume 2

T.W. GRAHAM SOLOMONS

University of South Florida

CRAIG B. FRYHLE

Pacific Lutheran University

Tradução e Revisão Técnica

Edilson Clemente da Silva, D.Sc.
Instituto de Química – UFRJ
Júlio Carlos Afonso, D.Sc.
Instituto de Química – UFRJ
Magaly Girão Albuquerque, D.Sc.
Instituto de Química – UFRJ
Mauro dos Santos de Carvalho, D.Sc.
Instituto de Química – UFRJ
Milton Roedel Salles, D.Sc.
Instituto de Química – UFRJ
Oswaldo Esteves Barcia, D.Sc.
Instituto de Química – UFRJ
Pierre Mothé Esteves, D.Sc.
Instituto de Química – UFRJ
Rodrigo José Correa, D.Sc.
Instituto de Química – UFRJ

gen | LTC

Em memória de meu amado filho, John Allen Solomons, TWGS
Para Deanna, no ano de nosso 25º aniversário. CBF

Os autores e a editora empenharam-se para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores dos direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos caso, inadvertidamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

Não é responsabilidade da editora nem dos autores a ocorrência de eventuais perdas ou danos a pessoas ou bens que tenham origem no uso desta publicação.

Apesar dos melhores esforços dos autores, dos tradutores, da editora e dos revisores, é inevitável que surjam erros no texto. Assim, são bem-vindas as comunicações de usuários sobre correções ou sugestões referentes ao conteúdo ou ao nível pedagógico que auxiliem o aprimoramento de edições futuras. Os comentários dos leitores podem ser encaminhados à **LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora** pelo e-mail ltc@grupogen.com.br.

Traduzido de:
ORGANIC CHEMISTRY, TENTH EDITION
Copyright © 2011, 2008, 2004, 2000 by John Wiley & Sons, Inc.
All Rights Reserved. This translation published under license.

Direitos exclusivos para a língua portuguesa
Copyright © 2012 by
LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora Ltda.
Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional

Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na internet ou outros), sem permissão expressa da editora.

Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro, RJ – CEP 20040-040
Tels.: 21-3543-0770 / 11-5080-0770
Fax: 21-3543-0896
ltc@grupogen.com.br
www.ltceditora.com.br

Capa: Carole Anson; imagem – © Don Paulson; arte molecular – Norm Christiansen

Editoração Eletrônica: *Gabriela S.R.R*

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

S674q
v.2

Solomons, T. W. Graham, 1934-
Química orgânica, volume 2/ T. W. Graham Solomons, Craig B. Fryhle; tradução e revisão técnica Júlio Carlos Afonso [et al.]. - Rio de Janeiro : LTC, 2012.
2v. : il.

Tradução de: Organic chemistry, 10th ed
Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-85-216-2034-1

1. Química orgânica. I. Fryhle, Craig B. II. Título.

11-7651. CDD: 547
CDU: 547

Sumário Geral

Volume 1

1 **O Básico** Ligação e Estrutura Molecular
2 **Famílias de Compostos de Carbono** Grupos Funcionais, Forças Intermoleculares e Espectroscopia no Infravermelho (IV)
3 **Uma Introdução às Reações Orgânicas e Seus Mecanismos** Ácidos e Bases
4 **Nomenclatura e Conformações de Alcanos e Cicloalcanos**
5 **Estereoquímica** Moléculas Quirais
6 **Reações Iônicas** Reações de Substituição Nucleofílica e de Eliminação em Haletos de Alquila
7 **Alquenos e Alquinos I** Propriedades e Síntese. Reações de Eliminação dos Haletos de Alquila
8 **Alquenos e Alquinos II** Reações de Adição
9 **Ressonância Magnética Nuclear e Espectrometria de Massas** Ferramentas para Determinação Estrutural
10 **Reações Radicalares**
11 **Álcoois e Éteres** Sínteses e Reações
12 **Álcoois a Partir de Compostos Carbonílicos** Oxidação–Redução e Compostos Organometálicos
Respostas dos Problemas Selecionados
Glossário
Créditos das Fotos
Índice

Volume 2

13 **Sistemas Insaturados Conjugados**
14 **Compostos Aromáticos**
15 **Reações de Compostos Aromáticos**
16 **Aldeídos e Cetonas** Adição Nucleofílica ao Grupo Carbonila
17 **Ácidos Carboxílicos e Seus Derivados** Adição Nucleofílica–Eliminação no Carbono Acílico
18 **Reações no Carbono α de Compostos Carbonilados** Enóis e Enolatos
19 **Reações de Condensação e de Adição Conjugada de Compostos Carbonilados** Mais Química de Enolatos
20 **Aminas**
21 **Fenóis e Haletos de Arila** Substituição Aromática Nucleofílica
22 **Carboidratos**
23 **Lipídios**
24 **Aminoácidos e Proteínas**
25 **Ácidos Nucleicos e Síntese de Proteínas**
Respostas dos Problemas Selecionados
Glossário
Créditos das Fotos
Índice

Sumário

13 Sistemas Insaturados Conjugados, 1

13.1 *Introdução, 2*
13.2 *Substituição Alílica e o Radical Alila,2*
A QUÍMICA DE... Bromação Alílica, 6
13.3 *A Estabilidade do Radical Alila, 6*
13.4 *O Cátion Alila, 10*
13.5 *Regras da Teoria da Ressonância, 11*
13.6 *Alcadienos e Hidrocarbonetos Poli-insaturados, 15*
13.7 *O 1,3-Butadieno: A Deslocalização de Elétrons, 16*
13.8 *A Estabilidade dos Dienos Conjugados, 19*
13.9 *Espectroscopia no Ultravioleta–Visível, 20*
A QUÍMICA DE... A Fotoquímica da Visão, 25
13.10 *Ataque Eletrofílico sobre Dienos Conjugados: Adição-1,4, 29*
13.11 *A Reação de Diels-Alder: Uma Reação de Cicloadição-1,4 de Dienos, 33*
A QUÍMICA DE... Moléculas com o Prêmio Nobel em Suas Linhagens Sintéticas, 36

14 Compostos Aromáticos, 49

14.1 *A Descoberta do Benzeno, 50*
14.2 *Nomenclatura dos Derivados Benzênicos, 51*
14.3 *Reações do Benzeno, 53*
14.4 *A Estrutura de Kekulé para o Benzeno, 54*
14.5 *A Estabilidade Termodinâmica do Benzeno, 56*
14.6 *Teorias Modernas da Estrutura do Benzeno, 56*
14.7 *A Regra de Hückel: A Regra 4n + 2 Elétrons π, 60*
14.8 *Outros Compostos Aromáticos, 68*
A QUÍMICA DE... Nanotubos, 72
14.9 *Compostos Aromáticos Heterocíclicos, 72*
14.10 *Compostos Aromáticos na Bioquímica, 74*
14.11 *Espectroscopia de Compostos Aromáticos, 77*
A QUÍMICA DE... Protetores Solares (Capturando os Raios Solares e o que Acontece com Eles), 81

15 Reações de Compostos Aromáticos, 93

15.1 *Reações de Substituição Eletrofílica Aromática, 94*
15.2 *Mecanismo Geral da Substituição Eletrofílica Aromática, 94*
15.3 *Halogenação do Benzeno, 97*
15.4 *Nitração do Benzeno, 98*
15.5 *Sulfonação do Benzeno, 99*
15.6 *Alquilação de Friedel–Crafts, 100*
15.7 *Acilação de Friedel–Crafts, 102*
15.8 *Limitações das Reações de Friedel–Crafts, 104*
15.9 *Aplicações Sintéticas das Acilações de Friedel–Crafts: Redução de Clemmensen, 106*
15.10 *Substituintes Podem Afetar a Reatividade do Anel e a Orientação do Grupo de Entrada, 108*
15.11 *Como os Substituintes Afetam a Substituição Eletrofílica Aromática: Um Olhar Mais Próximo, 113*
15.12 *Reações da Cadeia Lateral de Alquilbenzenos, 122*
A QUÍMICA DE... Incorporação de Iodo na Biossíntese da Tiroxina, 123
A QUÍMICA DE... Síntese Industrial de Estireno, 125
15.13 *Alquenilbenzenos, 128*
15.14 *Aplicações na Síntese Orgânica, 130*
15.15 *Halogenetos Alílicos e Benzílicos em Reações de Substituição Nucleofílica, 134*
15.16 *Redução de Compostos Aromáticos, 136*

16 Aldeídos e Cetonas Adição Nucleofílica ao Grupo Carbonila, **146**

16.1 *Introdução, 147*
16.2 *Nomenclatura de Aldeídos e Cetonas, 147*
16.3 *Propriedades Físicas, 149*
A QUÍMICA DE... Aldeídos e Cetonas em Perfumes, 150
16.4 *Síntese de Aldeídos, 150*
16.5 *Síntese de Cetonas, 155*
16.6 *Adição Nucleofílica à Ligação Dupla Carbono–Oxigênio, 158*
16.7 *A Adição de Álcoois: Hemiacetais e Acetais, 161*
16.8 *A Adição de Aminas Primárias e Secundárias, 167*
A QUÍMICA DE... Uma Vitamina Muito Versátil, Piridoxina (Vitamina B_6), 170
16.9 *A Adição de Cianeto de Hidrogênio: Cianoidrinas, 171*
16.10 *A Adição de Ilídeos: A Reação de Wittig, 173*
16.11 *Oxidação de Aldeídos, 177*
16.12 *Análises Químicas para Aldeídos e Cetonas, 177*
16.13 *Propriedades Espectroscópicas de Aldeídos e Cetonas, 178*
16.14 *Resumo de Reações de Adição de Aldeídos e Cetonas, 181*

17 Ácidos Carboxílicos e Seus Derivados Adição Nucleofílica–Eliminação no Carbono Acílico, **194**

17.1 *Introdução, 195*
17.2 *Nomenclatura e Propriedades Físicas, 195*
17.3 *Preparação de Ácidos Carboxílicos, 204*
17.4 *Substituição no Carbono Acílico: Adição Nucleofílica–Eliminação no Carbono Acílico, 207*
17.5 *Cloretos de Acila, 209*
17.6 *Anidridos de Ácidos Carboxílicos, 211*
17.7 *Ésteres, 212*
17.8 *Amidas, 218*
A QUÍMICA DE... Penicilinas, 225
17.9 *Derivados de Ácido Carbônico, 226*
17.10 *Descarboxilação de Ácidos Carboxílicos, 228*
17.11 *Testes Químicos para Compostos de Acila, 230*
17.12 *Poliésteres e Poliamidas: Polímeros de Crescimento em Etapas, 231*
17.13 *Resumo das Reações de Ácidos Carboxílicos e Seus Derivados, 232*

18 Reações no Carbono α de Compostos Carbonilados, Enóis e Enolatos, **244**

18.1 *A Acidez dos Hidrogênios α dos Compostos Carbonílicos: Ânions Enolato, 245*
18.2 *Tautômeros Cetólico e Enólico, 246*
18.3 *Reações via Enóis e Enolatos, 247*
A QUÍMICA DE... O Clorofórmio na Água Potável, 252
18.4 *Enolatos de Lítio, 254*
18.5 *Enolatos de Compostos β-Dicarbonílicos, 257*
18.6 *Síntese de Metilcetonas: A Síntese do Éster Acetoacético, 258*
18.7 *Síntese dos Ácidos Acéticos Substituídos: A Síntese do Éster Malônico, 262*
18.8 *Outras Reações de Compostos com Hidrogênio Ativo, 266*
18.9 *Síntese de Enaminas: Reações de Enaminas de Stork, 266*
18.10 *Resumo da Química dos Enolatos, 269*

19 Reações de Condensação e de Adição Conjugada de Compostos Carbonilados Mais Química de Enolatos, **280**

19.1 *Introdução, 281*
19.2 *Condensação de Claisen: Síntese de β-Ceto-Ésteres, 281*
19.3 *Compostos β-Dicarbonilados por Acilação de Enolatos de Cetonas, 286*
19.4 *Reações Aldólicas: Adição de Enóis e Enolatos a Aldeídos e Cetonas, 287*
A QUÍMICA DE... Uma Reação de Retroaldol na Glicólise: Dividindo Recursos para Duplicar o Rendimento de ATP, 289

19.5 *Condensações Aldólicas Cruzadas, 293*
19.6 *Ciclizações via Condensações Aldólicas, 299*
19.7 *Adições a Aldeídos e Cetonas α, β-Insaturados, 300*
A QUÍMICA DE... Ativação da Caliqueamicina γ_1^{I} na Clivagem do DNA, 304
19.8 *Reação de Mannich, 305*
A QUÍMICA DE... Um Substrato de Enzima Suicida, 306
19.9 *Resumo das Reações Importantes, 307*

20 Aminas, 321

20.1 *Nomenclatura, 322*
20.2 *Propriedades Físicas e Estrutura das Aminas, 323*
20.3 *Basicidade das Aminas: Sais de Aminas, 325*
A QUÍMICA DE... Aminas Biologicamente Importantes, 332
20.4 *Preparação de Aminas, 334*
20.5 *Reações de Aminas, 343*
20.6 *Reações de Aminas com Ácido Nitroso, 344*
A QUÍMICA DE... N-Nitrosaminas, 346
20.7 *Reações de Substituição de Sais de Arenodiazônio, 347*
20.8 *Reações de Acoplamento de Sais de Arenodiazônio, 350*
20.9 *Reações de Aminas com Cloretos de Sulfonila, 352*
A QUÍMICA DE... A Quimioterapia e as Sulfas, 354
20.10 *Síntese das Sulfas, 356*
20.11 *Análise de Aminas, 357*
20.12 *Eliminações Envolvendo Compostos de Amônio, 359*
20.13 *Resumo das Preparações e Reações de Aminas, 360*

21 Fenóis e Haletos de Arila Substituição Aromática Nucleofílica, 372

21.1 *Estrutura e Nomenclatura dos Fenóis, 373*
21.2 *Fenóis de Ocorrência Natural, 374*
21.3 *Propriedades Físicas dos Fenóis, 374*
21.4 *Síntese dos Fenóis, 375*
21.5 *Reações de Fenóis como Ácidos, 377*
21.6 *Outras Reações do Grupo O—H dos Fenóis, 380*
21.7 *Quebra dos Alquil Aril Éteres, 380*
21.8 *Reações do Anel Benzênico de Fenóis, 381*
A QUÍMICA DE... Biossíntese de Antibiótico Anticâncer Policetídio, 383
21.9 *O Rearranjo de Claisen, 384*
21.10 *Quinonas, 386*
A QUÍMICA DE... O Spray Nocivo do Besouro Bombardeiro, 387
21.11 *Haletos de Arila e Substituição Aromática Nucleofílica, 388*
A QUÍMICA DE... Desalogenação Bactericida de um Derivado de PCB, 391
21.12 *Análise Espectroscópica de Fenóis e Haletos de Arila, 396*
A QUÍMICA DE... Haletos de Arila: Seus Usos e Implicações Ambientais, 397

TÓPICO ESPECIAL G: Formação de Ligação Carbono–Carbono e Outras Reações de Compostos Organometálicos de Metais de Transição, 408

22 Carboidratos, 425

22.1 *Introdução, 426*
22.2 *Monossacarídeos, 429*
22.3 *Mutarrotação, 433*
22.4 *Formação de Glicosídeo, 435*
22.5 *Outras Reações de Monossacarídeos, 437*
22.6 *Reações de Oxidação de Monossacarídeos, 440*
22.7 *Redução de Monossacarídeos: Alditóis, 445*
22.8 *Reações de Monossacarídeos com Fenil-hidrazina: Osazonas, 446*
22.9 *Síntese e Degradação de Monossacarídeos, 447*

22.10 *Família D das Aldoses, 449*
22.11 *Prova de Fischer da Configuração da D-(+)-Glicose, 449*
22.12 *Dissacarídeos, 452*
A QUÍMICA DE... Edulcorantes Artificiais (Como São Doces), 455
22.13 *Polissacarídeos, 457*
22.14 *Outros Açúcares Biologicamente Importantes, 461*
22.15 *Açúcares que Contêm Nitrogênio, 462*
22.16 *Glicolipídeos e Glicoproteínas de Superfície Celular: Reconhecimento Celular e Sistema Imune, 463*
22.17 *Antibióticos Derivados de Carboidratos, 465*
22.18 *Resumo das Reações de Carboidratos, 465*

23 Lipídios, 473

23.1 *Introdução, 474*
23.2 *Ácidos Graxos e Triacilgliceróis, 475*
A QUÍMICA DE... Olestra e Outros Substitutos da Gordura, 479
A QUÍMICA DE... Monocamadas Auto-organizadas — Lipídios na Ciência dos Materiais e na Bioengenharia, 483
23.3 *Terpenos e Terpenoides, 484*
23.4 *Esteroides, 487*
23.5 *Prostaglandinas, 496*
23.6 *Fosfolipídios e Membranas Celulares, 497*
A QUÍMICA DE... Lipossomos STEALTH® para Administração de Medicamento, 500
23.7 *Ceras, 501*

24 Aminoácidos e Proteínas, 507

24.1 *Introdução, 508*
24.2 *Aminoácidos, 509*
24.3 *Síntese de α-Aminoácidos, 515*
24.4 *Polipeptídeos e Proteínas, 517*
24.5 *Estrutura Primária de Polipeptídeos e Proteínas, 519*
24.6 *Exemplos de Estrutura Primária de Polipeptídeos e Proteínas, 524*
A QUÍMICA DE... Anemia Falciforme, 526
24.7 *Síntese de Polipeptídeos e Proteínas, 527*
24.8 *Estruturas Secundária, Terciária e Quaternária de Proteínas, 533*
24.9 *Introdução a Enzimas, 538*
24.10 *Lisozima: Modo de Ação de uma Enzima, 539*
A QUÍMICA DE... Anidrase Carbônica: Transportando os Prótons, 543
24.11 *Serinoproteases, 543*
24.12 *Hemoglobina: Uma Proteína Conjugada, 544*
A QUÍMICA DE... Alguns Anticorpos Catalíticos, 546
24.13 *Purificação e Análise de Polipeptídeos e Proteínas, 548*
24.14 *Proteômica, 550*

25 Ácidos Nucleicos e Síntese de Proteínas, 555

25.1 *Introdução, 556*
25.2 *Nucleotídeos e Nucleosídeos, 557*
25.3 *Síntese em Laboratório de Nucleosídeos e Nucleotídeos, 560*
25.4 *Ácido Desoxirribonucleico: DNA, 563*
25.5 *RNA e Síntese de Proteínas, 570*
25.6 *Determinação da Sequência de Bases do DNA: O Método da Terminação da Cadeia (Didesoxinucleotídeo), 578*
25.7 *Síntese de Laboratório de Oligonucleotídeos, 581*
25.8 *A Reação em Cadeia da Polimerase, 582*
25.9 *O Sequenciamento do Genoma Humano: Um Livro de Instruções para as Moléculas da Vida, 585*

Respostas dos Problemas Selecionados, 589
Glossário, 594
Créditos das Fotos, 603
Índice, 604



BOXES: UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Capítulo 15

Bromação Aromática Eletrofílica 97
Nitração de Benzeno 98
Sulfonação do Benzeno 99
Alquilação de Friedel-Crafts 101
Acilação de Friedel-Crafts 103
Halogenação Benzílica 126
Redução de Birch 136

Capítulo 16

Redução de um Cloreto de Acila a um Aldeído 153
Redução de um Éster a um Aldeído 154
Redução de uma Nitrila a um Aldeído 154
Adição de um Nucleófilo Forte a um Aldeído ou Cetona 159
Adição Nucleofílica Catalisada por Ácido a um Aldeído ou Cetona 159
Formação de Hemiacetal 161
Formação de Hemiacetal Catalisada por Ácido 162
Formação de Hemiacetal Catalisada por Base 162
Formação de Hidrato 163
Formação de Acetal Catalisada por Ácido 164
Formação de Imina 168
Formação de Enamina 171
Formação de Cianoidrina 172
A Reação de Wittig 174

Capítulo 17

Substituição de Acila através de Adição Nucleofílica–Eliminação 207
Síntese de Cloretos de Acila Utilizando Cloreto de Tionila 210
Esterificação Catalisada por Ácido 213
Hidrólise de um Éster Promovida por Base 216
Síntese de Amidas Promovida por DCC 221
Hidrólise Ácida de uma Amida 222
Hidrólise Básica de uma Amida 223
Hidrólise Ácida de uma Nitrila 224
Hidrólise Básica de uma Nitrila 225

Capítulo 18

Enolização Catalisada por Base 248
Enolização Catalisada por Ácido 248
Halogenação de Aldeídos e Cetonas Promovida por Base 250
Halogenação de Aldeídos e Cetonas Catalisada por Ácido 250
A Reação do Halofórmio 252
A Síntese do Éster Malônico dos Ácidos Acéticos Substituídos 262

Capítulo 19

Condensação de Claisen 282
Condensação de Dieckmann 284
Adição Aldólica 288
Desidratação do Produto de Adição Aldólica 290
Reação Aldólica Catalisada por Ácido 291
Síntese Aldólica Direcionada Usando um Enolato de Lítio 297
Ciclização Aldólica 300
Adição Conjugada de HCN 302
Adição Conjugada de uma Amina 302
Adição de Michael 303
Reação de Mannich 305

Capítulo 20

Alquilação do NH_3 334
Aminação Redutora 337
O Rearranjo de Hofmann 341
Diazotação 345

Capítulo 21

A Reação de Kolbe 382
O Mecanismo S_NAr 390
O Mecanismo de Adição–Eliminação do Benzino 393

Capítulo 22

Formação de um Glicosídeo 435
Hidrólise de um Glicosídeo 436
Formação de Fenilosazona 446

Capítulo 24

Formação de uma α-Aminonitrila durante a Síntese de Strecker 516



BOXES: A QUÍMICA DE ...

Capítulo 13

Bromação Alílica 6
A Fotoquímica da Visão 25
Moléculas com o Prêmio Nobel em Suas Linhagens Sintéticas 36

Capítulo 14

Nanotubos 72
Protetores Solares (Capturando os Raios Solares e o que Acontece com Eles) 81

Capítulo 15

Incorporação de Iodo na Biossíntese da Tiroxina 123
Síntese Industrial de Estireno 125

Capítulo 16

Aldeídos e Cetonas em Perfumes 150
Uma Vitamina Muito Versátil, Piridoxina (Vitamina B_6) 170

Capítulo 17

Penicilinas 225

Capítulo 18
O Clorofórmio na Água Potável 252

Capítulo 19
Uma Reação de Retroaldol na Glicólise: Dividindo Recursos para Duplicar o Rendimento de ATP 289
Ativação da Caliqueamicina γ_1^{I} na Clivagem do DNA 304
Um Substrato de Enzima Suicida 306

Capítulo 20
Aminas Biologicamente Importantes 332
N-Nitrosaminas 346
A Quimioterapia e as Sulfas 354

Capítulo 21
Biossíntese de Antibiótico Anticâncer Policetídio 383
O Spray Nocivo do Besouro Bombardeiro 387
Desalogenação Bactericida de um Derivado de PCB 391
Haletos de Arila: Seus Usos e Implicações Ambientais 397

Capítulo 22
Edulcorantes Artificiais (Como São Doces) 455

Capítulo 23
Olestra e Outros Substitutos da Gordura 479
Monocamadas Auto-organizadas – Lipídios na Ciência dos Materiais e na Bioengenharia 483
Lipossomos STEALTH® para Administração de Medicamento 500

Capítulo 24
Anemia Falciforme 526
Anidrase Carbônica: Transportando os Prótons 543
Alguns Anticorpos Catalíticos 546

"Capturando o Intenso e Excitante Tema da Química Orgânica"

Desejamos que nossos estudantes aprendam química orgânica tão bem e tão facilmente quanto possível. Queremos também que eles gostem desse excitante assunto e que aprendam sobre a relevância da química orgânica em suas vidas. Ao mesmo tempo, queremos ajudá-los a desenvolver as suas capacidades de pensamento crítico, solução de problemas e análise as quais são tão importantes no mundo atual, não importando qual a carreira escolhida. A riqueza da química orgânica associa-se às soluções de nosso tempo, desde a área dos cuidados com a saúde, até as áreas de energia, sustentabilidade e meio ambiente.

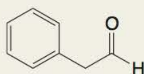
Orientados por esses objetivos e pelo desejo de tornar nosso livro ainda mais **acessível aos estudantes** do que tem sido, introduzimos muitas alterações na presente edição.

Novidades da Presente Edição

- **Problemas Resolvidos.** Aumentamos muito o número deles. Agora, mais de 150 **Problemas Resolvidos** orientam os estudantes em suas estratégias para solução de problemas. Geralmente vêm **junto com um Problema de Revisão correlato**.
- **Problemas de Revisão.** Mais de 10% dos **Problemas de Revisão** dentro do texto são novos e oferecem aos estudantes oportunidades de verificação de seu progresso à medida que estudam. Se eles conseguirem trabalhar o problema de revisão, devem seguir adiante. Caso contrário, devem rever a apresentação precedente.

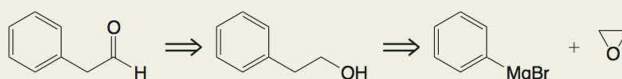
Problema Resolvido 12.6

ILUSTRANDO UMA SÍNTESE EM VÁRIAS ETAPAS Começando com bromobenzeno e quaisquer outros reagentes necessários, proponha uma síntese do seguinte aldeído:

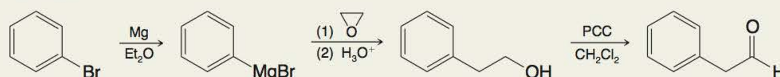


RESPOSTA Trabalhando no sendo inverso, lembramos que podemos sintetizar o aldeído a partir da oxidação do álcool correspondente com o PCC (Seção 12.4A). O álcool pode ser feito tratando brometo de fenil-magnésio com oxirano. [A adição de oxirano a um reagente de Grignard é um método muito útil para adicionar uma unidade de $-CH_2CH_2OH$ a um grupo orgânico (Seção 12.7B).] O brometo de fenil-magnésio pode ser feito da maneira usual tratando bromobenzeno com magnésio tendo éter como solvente.

Análise Retrossintética

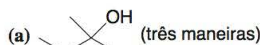


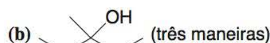
Síntese

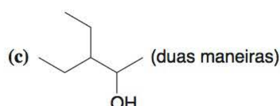


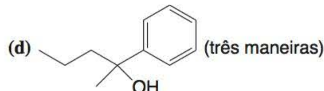
Problema de Revisão 12.8

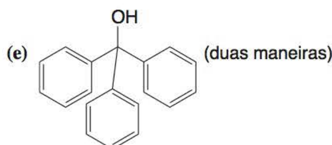
Para cada um dos álcoois vistos a seguir, escreva as análises retrossintéticas e as sínteses partindo dos haletos de alquila ou arila apropriados.

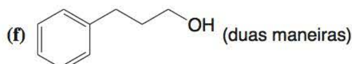
(a) 

(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

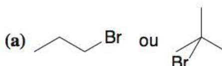
(f) 

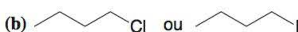
- **Problemas de Final de Capítulo.** Mais de 15% dos problemas de final de capítulo são novos, e outros passaram por uma revisão.

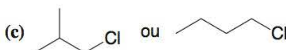
- Os problemas de final de capítulo foram agrupados e identificados por tópico. Estudantes e professores podem selecionar os problemas mais facilmente para fins específicos.

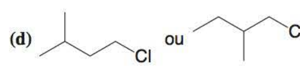
VELOCIDADES RELATIVAS DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA

6.20 Que haleto de alquila você espera que reaja mais rapidamente através de um mecanismo S_N2? Justifique sua resposta.

(a) 

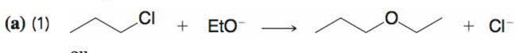
(b) 

(c) 

(d) 

(e) 

6.21 Que reação S_N2 de cada par você espera que ocorra mais rapidamente em um solvente prótico?

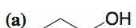
(a) (1) 

ou

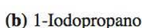
(2) 

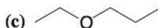
SÍNTESE

6.23 Mostre como você poderia utilizar uma reação de substituição nucleofílica do 1-bromopropano para sintetizar cada um dos compostos vistos a seguir. (Você pode utilizar qualquer composto que seja necessário.)

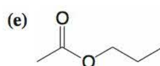
(a) 

(b) 1-Iodopropano

(c) 

(d) 



(e) 

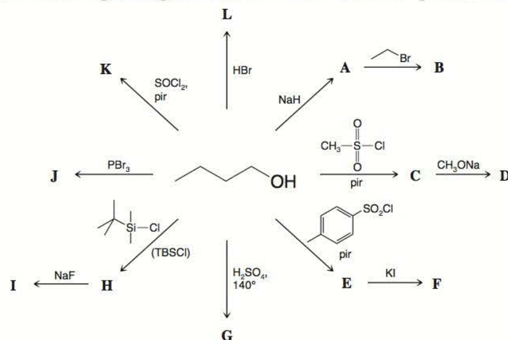
(f) 

(g) 

(h) 

(i) 

11.34 Considerando que **A–L** representam os produtos majoritários em cada uma das reações vistas a seguir, forneça as estruturas de **A** até **L**. Se mais de um produto pode razoavelmente ser concebido a partir de uma dada reação, inclua todos.



- Ao longo de todo o livro-texto, foram apresentados mais problemas em um formato visual utilizando estruturas, equações e esquemas. Além disso, ainda são oferecidos **Problemas de Desafio** e **Problemas para Trabalho em Grupo** para servirem como objetivos adicionais de ensino.

- As ideias principais em cada seção foram reescritas e enfatizadas na forma de **pontos coloridos** no início da sentença para auxiliar os estudantes a focalizarem os tópicos mais essenciais.

3.2A Ácidos e Bases de Brønsted–Lowry

Duas classes de reações ácido–base são fundamentais em química orgânica: as reações ácido–base de Brønsted–Lowry e de Lewis. Nós começaremos nossa discussão com as reações ácido–base de Brønsted–Lowry.

- As reações ácido–base de Brønsted–Lowry envolvem a transferência de prótons.
- Um **ácido de Brønsted–Lowry** é uma substância que pode doar (ou perder) um próton.
- Uma **base de Brønsted–Lowry** é uma substância que pode receber (ou remover) um próton.

- Seções de “**Como fazer**” fornecem instruções passo a passo para orientar os estudantes na execução de tarefas importantes, tais como utilizar setas em curva, desenhar conformações em cadeira, planejar uma síntese de Grignard, determinar cargas formais, escrever estruturas de Lewis e usar espectros de RMN de ^{13}C e de ^{1}H para determinar uma estrutura.

3.5 *Como Usar Setas Curvas na Representação de Reações*

Até o momento não indicamos como as mudanças de ligação ocorrem nas reações que apresentamos, mas isso pode ser feito facilmente utilizando a notação de setas curvas.

Setas curvas

- mostram a direção do fluxo de elétrons em um mecanismo de reação.
- dirigem-se da fonte de um par de elétrons para o átomo que recebe esse par. (Setas curvas também podem mostrar o movimento de um único elétron. Discutiremos reações desse tipo em um capítulo futuro.)
- sempre mostram o fluxo de elétrons de uma região de elevada densidade eletrônica para uma região de baixa densidade eletrônica.
- **nunca** mostram o movimento dos átomos. Admite-se que os átomos seguem o fluxo de elétrons.

- Novas e atualizadas **vinhetas de abertura de capítulos** e boxes de **A Química de** ... trazem a química orgânica para as experiências do cotidiano. **Foram incluídas mais fotografias** para ajudar os estudantes a relacionar a química orgânica ao mundo que nos cerca.

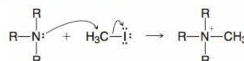
6

Reações Iônicas

Reações de Substituição Nucleofílica e de Eliminação em Haletos de Alquila



A síntese orgânica, independentemente de onde ela ocorra, seja na vidraria ... organismos vivos, envolve frequentemente processos relativamente simple... metila na posição exata. Por exemplo, podemos querer inserir um grupo met... amina terciária; esta é uma reação que tem uma importância grande na bi... frequentemente uma reação como a que se vê a seguir:



Se quisermos descrever esta reação para um químico orgânico, diríamos que ... ***nucleofílica***, um tipo de reação que descreveremos em detalhe neste capítu...

Por outro lado, se quisermos descrever essa mesma reação para um bi... ***reação de transferência de metila***. Os bioquímicos descrevem muitas reações semelhantes desta forma. Por exemplo, a reação vista a seguir transfere um grupo metila da *S-adenosilmetionina* (SAM) para uma amina terciária formando colina. A colina é incorporada nos fosfolipídeos de nossas membranas celulares e é o produto da hidrólise da acetilcolina, um importante neurotransmissor. (Cristais de acetilcolina observados em um microscópio de luz polarizada são mostrados na figura anterior.)

As reações bioquímicas podem parecer mais complicadas, mas sua essência é semelhante a muitas reações de substituição nucleofílica que estudaremos neste capítulo. Inicialmente vamos considerar os haletos de alquila, um dos tipos mais importantes de reagentes em reações de substituição nucleofílica.

233



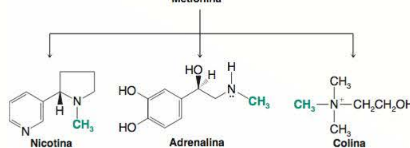
A QUÍMICA DE ...

Metilação Biológica: Uma Reação de Substituição Nucleofílica Biológica

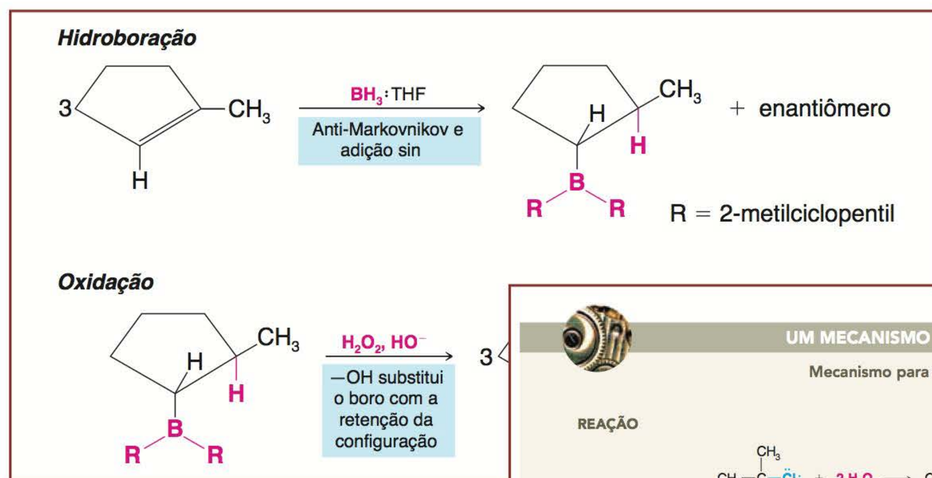
As células dos organismos vivos sintetizam muitos dos compostos de que elas precisam a partir de moléculas menores. Geralmente essas biossínteses se assemelham às sínteses que os químicos orgânicos realizam nos seus laboratórios. Vamos examinar um exemplo agora.

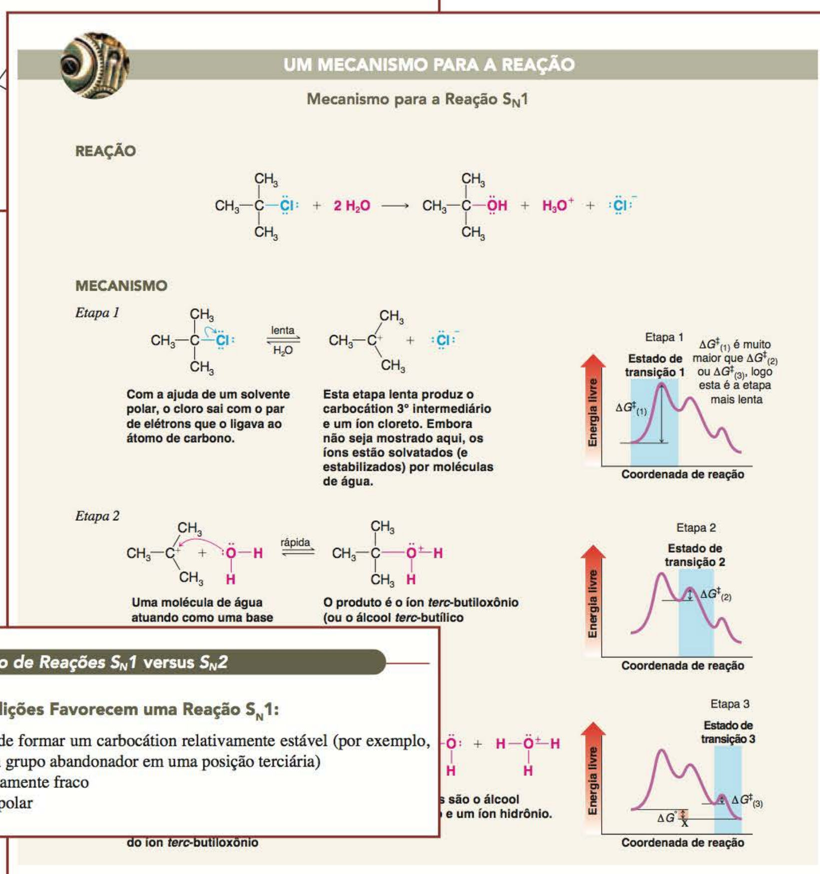
Muitas reações que ocorrem nas células de plantas e animais envolvem a transferência de um grupo metila de um aminoácido, chamado de metionina, para algum outro composto. A ocorrência dessa transferência pode ser demonstrada experimentalmente, fornecendo a uma planta ou animal metionina contendo um átomo de carbono marcado isotopicamente (por exemplo, ^{13}C ou ^{14}C) no seu grupo metila. Mais tarde, outros compostos contendo o grupo metila “marcado” podem ser isolados do organismo. Alguns dos compostos que obtêm seus grupos metila a partir da metionina são vistos a seguir. O átomo de carbono marcado isotopicamente está mostrado em verde.





- As **estruturas em bastão** substituem quase que a totalidade das fórmulas estruturais de traço e condensadas após o Capítulo Um, onde elas são apresentadas e explicadas. As estruturas em bastão são mais visíveis, mais simples e mais rápidas para os estudantes interpretarem, e são a forma mais frequentemente utilizada pelos químicos para ilustrar as moléculas orgânicas.





- A presente edição também oferece aos estudantes muitas ferramentas com orientação visual para acomodar diversos estilos de aprendizado. Elas incluem **Conexões Sintéticas, Mapas Conceituais, Resumos de Revisão de Mecanismo**, e os **Boxes de Mecanismo para a Reação**, já mencionados, onde se apresentam mecanismos detalhados. Também se encontram ao longo do livro **Dicas Úteis** e ilustrações ricamente comentadas.

Dica Útil
S_N1 *versus* S_N2

Resumo de Reações S_N1 versus S_N2

S_N1: As Seguintes Condições Favorecem uma Reação S_N1:

1. Um substrato que pode formar um carbocátion relativamente estável (por exemplo, um substrato com um grupo abandonador em uma posição terciária)
2. Um nucleófilo relativamente fraco
3. Um solvente prótico polar

- Os capítulos sobre a **química dos compostos carbonilados foram reorganizados** para enfatizar os temas mecanísticos de adição nucleofílica, substituição de acila, e reatividade no carbono α.
- Os métodos sintéticos, modernos e importantes das reações formadoras de ligação carbono-carbono catalisadas por metal de transição de **Grubbs**, **Heck**, **Sonogashira**, **Stille** e **Suzuki** são apresentados de maneira prática e orientada para o estudante, incluindo problemas de revisão e contexto mecanístico (Tópico Especial G).
- Em todo o livro, **dinamizamos ou reduzimos o conteúdo** para adaptar à prática moderna da química orgânica e oferecemos nova abordagem de reações atuais. Tornamos nosso livro mais acessível aos estudantes do que era antes. Ainda assim, mantivemos nosso compromisso com um nível e abrangência de cobertura apropriados.

Organização – Uma Ênfase nos Pontos Fundamentais

Grande parte da química orgânica é intuitiva e pode ser generalizada se os estudantes dominam e aplicam alguns conceitos fundamentais. Aí reside a beleza da química orgânica. Se os estudantes aprendem os princípios essenciais, verão que a memorização não é necessária para triunfar em química orgânica.

O mais importante para eles é ter um sólido entendimento de estrutura – de hibridização e geometria, impedimento estérico, eletronegatividade, polaridade, cargas formais e ressonância, de modo que possam desenvolver o sentido intuitivo dos mecanismos. É com esses tópicos que iniciamos o Capítulo 1. No Capítulo 2 apresentamos as famílias de grupos funcionais – de forma que os estudantes tenham uma base onde aplicar esses conceitos. Apresentamos ainda as forças intermoleculares e a espectroscopia no infravermelho (IV) – uma ferramenta-chave para identificar grupos funcionais. Ao longo de todo o livro incluímos modelos calculados de orbitais moleculares, superfícies de densidade eletrônica e mapas de potencial eletrostático. Esses modelos intensificam o apreço dos estudantes pelo papel da estrutura nas propriedades e na reatividade.

Iniciamos nosso estudo dos mecanismos por meio do conceito de química ácido-base no Capítulo 3. As reações ácido-base são fundamentais para as reações orgânicas e prestam-se à apresentação de diversos tópicos de importância que os estudantes necessitam logo no início do curso: (1) notação com setas curvas para ilustrar os mecanismos; (2) a relação entre variações de energia livre e constantes de equilíbrio; e (3) a importância dos efeitos indutivos e de ressonância e dos efeitos dos solventes.

No Capítulo 3 apresentamos o primeiro dos muitos boxes "Um Mecanismo para a Reação", utilizando um exemplo que incorpora os princípios de ácido-base de Brønsted-Lowry e de Lewis. Em todo o livro, empregamos boxes como esses para mostrar os detalhes dos principais mecanismos de reação. Todos os boxes de Um Mecanismo para a Reação são listados no sumário do livro, para que os estudantes possam facilmente localizá-los quando desejarem.

Um tema central de nossa abordagem é enfatizar a *relação entre estrutura e reatividade*. Eis por que escolhemos uma organização que combina os recursos mais úteis de uma abordagem de grupo funcional com uma baseada em mecanismos de reação. Nossa filosofia é enfatizar mecanismos e princípios fundamentais, enquanto apresentamos aos estudantes os aspectos essenciais dos grupos funcionais para aplicarem seu conhecimento e intuição mecanísticos. Os aspectos estruturais da nossa abordagem mostram aos estudantes **o que é a química orgânica**. Os aspectos mecanísticos da nossa abordagem mostram-lhes **como ela se desenvolve**. E onde quer que surja uma oportunidade, mostramos-lhes **o que ela faz** nos sistemas vivos e no mundo físico que nos rodeia.

Resumidamente, nosso trabalho na décima edição reflete o compromisso que temos como professores de fazer o melhor que podemos para ajudar os estudantes a aprender a química orgânica e observar como eles podem aplicar seu conhecimento para melhorar nosso mundo. Os aspectos persistentes de nosso livro têm provado há anos que ajudam aos estudantes a aprender química orgânica. As mudanças feitas em nossa décima edição tornam a química orgânica ainda mais acessível e relevante. Os estudantes que utilizarem os auxílios para aprendizagem existentes no texto e que resolverem os problemas terão assegurado o sucesso em química orgânica.

Material Suplementar

Este livro conta com materiais suplementares.

O acesso é gratuito, bastando que o leitor se cadastre em http://gen-io.grupogen.com.br.



GEN-IO (GEN | Informação Online) é o repositório de material suplementar e de serviços relacionados com livros publicados pelo GEN | Grupo Editorial Nacional, o maior conglomerado brasileiro de editoras do ramo científico-técnico-profissional, composto por Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, LTC, E.P.U. e Forense Universitária.

Agradecimentos

Somos gratos especialmente às seguintes pessoas que fizeram revisões detalhadas e nos auxiliaram no preparo desta nova edição de Química Orgânica.

Angela J. Allen, *University of Michigan-Dearborn*

Karen Aubrecht, *State University of New York, Stonybrook*

Jovica Badjic, *Ohio State University*

Ed Biehl, *SMU*

Kaiguo Chang, *University of Arkansas at Fort Smith*

Christopher Callam, *Ohio State University*

Arthur Cammers, *University of Kentucky*

Jeremy Cody, *Rochester Institute of Technology*

Arlene R. Courtney, *Western Oregon University*

Shadi Dalili, *University of Toronto*

D. Scott Davis, *Mercer University*

Peter deLijser, *California State University Fullerton*

Clarke W. Earley, *Kent State University*

James Ellern, *University of Southern California*

Ihsan Erden, *San Francisco State University*

Bill Fowler, *State University of New York, Stonybrook*

Andreas Franz, *University of the Pacific*

Sandro Gambarotta, *University of Ottawa*

Tiffany Gierasch, *University of Maryland-Baltimore County*

David Harpp, *McGill University*

Nina E. Heard, *University of North Carolina-Greensboro*

Frederick J. Heldrich, *College of Charleston*

James W. Hershberger, *Miami University-Oxford*

Sean Hickey, *University of New Orleans*

Ian Hunt, *University of Calgary*

Shouquan Huo, *East Carolina University*

Ekaterina N. Kadnikova, *University of Missouri*

Mohammad R. Karim, *Tennessee State University*

Adam I. Keller, *Columbus State Community College*

Jennifer Koviach-Cote, *Bates College*

Michael S. Leonard, *Washington and Jefferson College*

Jesse More, *Loyola College*

Ed O'Connell, *Fairfield University*

Cathrine Reck, *Indiana University-Bloomington*

Joel Ressner, *West Chester University*

Harold R. Rogers, *California State University-Fullerton*

Robert Stolow, *Tufts University*

Neal Tonks, *College of Charleston*

Janelle Torres y Torres, *Muscatine Community College*

Leyte L. Winfield, *Spelman College*

Justin Wyatt, *College of Charleston*

Linfeng Xie, *University of Wisconsin, Oshkosh*

Aleksey Vasiliev, *East Tennessee State University*

Kirk William Voska, *Rogers State University*

Regina Zibuck, *Waine State University*

Também somos gratos às muitas pessoas que fizeram revisões e orientaram a preparação das edições anteriores do nosso livro.

Chris Abelt, *College of William and Mary*; James Ames, *University of Michigan, Flint*; Merritt B. Andrus, *Brigham Young University*; W. Lawrence Armstrong. *SUNY College at Oneonta*; Steven Bachrach. *Trinity University*; Winfield M. Baldwin, *University of Georgia*; David Ball, *California State University*, Bill J. Baker. *University of South Florida*; Chico; George Bandik, *University of Pittsburgh*; Paul A. Barks, *North Hennepin State Junior College*; Kevin Bartlett. *Seattle Pacific University*; Ronald Baumgarten, *University of Illinois at Chicago*; Harold Bell, *Virginia Polytechnic Institute and State University*; Kenneth Berlin, *Oklahoma State University*; Stuart R. Berryhill, *California State University, Long Beach*; Edward V. Blackburn, *University of Alberta*; Brian M. Bocknack, *University of Texas, Austin*; Eric Bosch, *Southwest Missouri State University*; Newell S. Bowman, *The University of Tennessee*; Bruce Branchaud, *University of Oregon*; Wayne Brouillette, *University of Alabama*; Ed Brusch, *Tufts University*; Christine Brzezowski, *University of Alberta*; Edward M. Burgess, *Georgia Institute of Technology*; Bruce S. Burnham, *Rider University*; Robert Carlson, *University of Minnesota*; Todd A. Carlson, *Grand Valley State University*; Lyle W. Castle, *Idaho State University*; Jeff Charonnat, *California State University, Northridge*; George Clemans, *Bowling Green State University*; William D. Closson, *State University of New York at Albany*; Sidney Cohen, *Buffalo State College*; Randolph Coleman, *College of William & Mary*; David Collard, *Georgia Institute of Technology*; David M. Collard, *Georgia Institute of Technology*; Brian Coppola, *University of Michigan*; Phillip Crews, *University of California, Santa Cruz*; James Damewood, *University of Delaware*; D. Scott Davis, *Mercer University*; Roman Dembinski, *Oakland University*; O. C. Dermer, *Oklahoma State University*; Phillip DeShong, *University of Maryland*; John DiCesare, *University of Tulsa*; Trudy Dickneider, *University of Scranton*; Marion T. Doig III, *College of Charleston*; Paul Dowd, *University of Pittsburgh*; Robert C. Duty, *Illinois State University*; Eric Edstrom, *Utah State University*; James Ellern, *University of Southern California*; Stuart Fenton, *University of Minnesota*; George Fisher, *Barry University*; Gideon Fraenkel, *The Ohio State University*; Jeremiah P. Freeman, *University of Notre Dame*; Mark Forman, *Saint Joseph's University*; Peter Gaspar, *Washington University*, St. Louis;

Cristina H.Geiger, *SUNY Geneseo*; M. K. Gleicher, *Oregon State University*; Brad Glorvigen, *University of St. Thomas*; Felix Goodson, *West Chester University*; Ray A. Goss Jr., *Prince George's Community College*; Roy Gratz, *Mary Washington College*; Wayne Guida, *Eckerd College*; Frank Guziec, *New Mexico State University*; Christopher M. Hadad, *Ohio State University*; Dennis Hall, *University of Alberta*; Philip L. Hall, *Virginia Polytechnic Institute and State University*; Steven A. Hardinger, *University of California at Los Angeles*; Lee Harris, *University of Arizona*; Kenneth Hartman, *Geneva College*; Bruce A. Hathaway, *Southeast Missouri State University*; David C. Hawkinson, *University of South Dakota*; Michael Hearn, *Wellesley College*; Rick Heldrich, *College of Charleston*; John Helling, *University of Florida*; William H. Hersh, *Queens College*; Paul Higgs, *Barry University*; Jerry A. Hirsch, *Seton Hall University*; Carl A. Hoeger, *University of California, San Diego*; John Hogg, *Texas A & M University*; John Holum, *Augsburg College*; John L. Isidor, *Montclair State University*; John Jewett, *University of Vermont*; A. William Johnson, *University of North Dakota*; Robert G. Johnson, *Xavier University*; Stanley N. Johnson, *Orange Coast College*; Jeffrey P. Jones, *Washington State University, Pullman*; John F. Keana, *University of Oregon*; John W. Keller, *University of Alaska, Fairbanks*; Colleen Kelley, *Pima Community College*; David H. Kenny, *Michigan Technological University*; Robert C. Kerber, *State University of New York at Stony Brook*; Karl R. Kopecky, *The University of Alberta*; Paul J. Kropp, *University of North Carolina at Chapel Hill*; Michael Kzell, *Orange Coast College*; Cynthia M. Lamberty, *Nicholls State University*; John A. Landgrebe, *University of Kansas*; Paul Langford, *David Lipscomb University*; Julie E. Larson, *Bemidji State University*; Allan K. Lazarus, *Trenton State College*; Thomas Lectka, *Johns Hopkins University*; James Leighton, *Columbia University*; Philip W. *LeQuesne, Northeastern University*; Robert Levine, *University of Pittsburgh*; Samuel G. Levine, *North Carolina State University*; James W. Long, *University of Oregon*; Eugene Losey, *Elmhurst College*; Patricia Lutz, *Wagner College*; Frederick A. Luzzio, *University of Louisville*; Javier Macossay, *The University of Texas*, *Pan American*; Ronald M. Magid, *University of Tennessee*; Rita Majerle, *Hamline University*; John Mangravite, *West Chester University*; Jerry March, *Adelphi University*; Przemyslaw Maslak, *Pennsylvania State University*; Janet Maxwell, *Angelo State University*; Shelli R. McAlpine, *San Diego State University*; James McKee, *University of the Sciences*, *Philadelphia*; Mark C. McMills, *Ohio University*; John L. Meisenheimer, *Eastern Kentucky University*; Gary Miracle, *Texas Tech University*; Gerado Molina, *Universidad de Puerto Rico*; Andrew Morehead, *University of Maryland*; Andrew T. Morehead Jr., *East Carolina University*; Renee Muro, *Oakland Community College*; Jesse M. Nicholson, *Howard University*; Everett Nienhouse, *Ferris State College*; John Otto Olson, *University of Alberta*; Kenneth R. Overly, *Richard Stockton College*, *NJ*; Michael J. Panigot, *Arkansas State University*, *Jonesboro*; Paul Papadopoulos, *University of New Mexico*; Cyril Parkanyi, *Florida Atlantic University*; Dilip K. Paul, *Pittsburg State University, KS*; James W. Pavlik, *Worcester Polytechnic Institute*; Robert Pavlis, *Pittsburg State University*; John H. Penn, *West Virginia University*; Christine A. Pruis, *Arizona State University*; William A. Pryor, *Louisiana State University*; Shon Pulley, *University of Missouri*, *Columbia*; Eric Remy, *Virginia Polytechnic Institute*; Joel M. Ressner, *West Chester University*; Michael Richmond, *University of North Texas*; Thomas R. Riggs, *University of Michigan*; Frank Robinson, *University of Victoria*, *British Columbia*; Stephen Rodemeyer, *California State University*, *Fresno*; Alan Rosan, *Drew University*; Christine Russell, *College of DuPage*; Ralph Salvatore, *University of Massachusetts, Boston*; Vyacheslav V. Samoshin, *University of the Pacific*; Tomikazu Sasaki, *University of Washington*; Yousry Sayed, *University of North Carolina at Wilmington*; Adrian L. Schwan, *University of Guelph*; Jonathan Sessler, *University of Texas at Austin*; John Sevenair, *Xavier University of Louisiana*; Warren Sherman, *Chicago State University*; Don Slavin, *Community College of Philadelphia*; Chase Smith, *Ohio Northern University*; Doug Smith, *University of Toledo*; John Sowa, *Seton Hall University*; Jean Stanley, *Wellesley College*; Ronald Starkey, *University of Wisconsin—Green Bay*; Richard Steiner, *University of Utah*; Robert Stolow, *Tufts University*; Frank Switzer, *Xavier University*; Richard Tarkka, *George Washington University*; James G. Traynham, *Louisiana State University*; Daniel Trifan, *Fairleigh Dickinson University*; Jennifer A. Tripp, *University of Scranton*; Joseph J. Tufariello, *State University of New York, Buffalo*; Kay Turner, *Rochester Institute of Technology*; Rik R. Tykwinski, *University of Alberta*; James Van Verth, *Canisius College*; Heidi Vollmer-Snarr, *Brigham Young University*; George Wahl, *North Carolina State University*; Rueben Walter, *Tarleton State University*; Darrell Watson, *GMI Engineering and Management Institure*; Arthur Watterson, *University of Massachusetts-Lowell*; Donald Wedegaertner, *University of the Pacific*; Carolyn Kraebel Weinreb, *Saint Anselm College*; Mark Welker, *Wake Forest University*; Michael Wells, *Campbell University*; Desmond M. S. Wheeler, *University of Nebraska*; Kraig Wheeler, *Delaware State University*; James K. Whitesell, *The University of Texas at Austin*; David Wiedenfeld, *University of North Texas*; John Williams, *Temple University*; Carlton Willson, *University of Texas at Austin*; Joseph Wolinski, *Purdue University*; Anne M. Wilson, *Butler University*; Darrell J. Woodman, *University of Washington*; Stephen A. Woski, *University of Alabama*; Linfeng Xie, *University of Wisconsin*, *Oshkosh*; Viktor V. Zhdankin, *University of Minnesota*, *Duluth*; Regina Zibuck, *Wayne State University*; Herman E. Zieger, *Brooklyn College*.

Muitas pessoas ajudaram na presente edição, e a cada uma delas devemos nossa gratidão. Especialmente, gostaríamos de agradecer a Robert G. Johnson (professor emérito da Xavier University) por sua meticulosa assistência com o ***Guia de Estudo e Manual de Soluções para Acompanhar Química Orgânica***, décima edição. Bob teve ainda uma habilidade incomum de localizar a menor das inconsistências ou dos erros no texto principal e sua revisão de texto sempre provou ser valiosa. Somos gratos a Christopher Callam (The Ohio State University) por muitos dos problemas novos enviados para a décima edição e por sua assistência com o ***Guia de Estudos***. Agradecemos a Sean Hickey (University of New Orleans) e Justin Wyatt (College of Charleston) por suas revisões do manuscrito e dos problemas. Agradecemos a Neal Tonks (College of Charleston) por sua revisão dos problemas. Agradecemos também a James Ellern (University of Southern California) por seus comentários úteis. Somos gratos a Alan Shusterman (Reed College) e a Warren Hehre (Wavefunction, Inc.) pela assistência em edições anteriores com respeito a explicações de mapas de potencial eletrostático e outros modelos moleculares calculados. Gostaríamos também de agradecer aos cientistas que nos permitiram utilizar ou adaptar figuras de suas pesquisas como ilustrações para uma série de tópicos em nosso livro.

Um livro com este escopo não poderia ser produzido sem o excelente suporte que tivemos de muitas pessoas na John Wiley and Sons, Inc. A editora de fotografia Lisa Gee ajudou a obter fotografias que ilustram alguns dos exemplos em nosso livro. Joan Kalkut prestou valiosa assistência no acompanhamento e rastreamento de fontes e atribuições. A preparadora de originais Connie Parks ajudou a garantir consistência em todo o texto e fez muitas sugestões úteis em um alto grau de detalhamento. Jennifer Yee garantiu a coordenação e coesão entre muitos aspectos do presente projeto. Madelyn Lesure criou o cativante design novo da décima edição, intensificado ainda mais pelo criativo trabalho de Carole Anson na capa. A editora de ilustrações Sandra Rigby garantiu que o programa de arte atendesse aos altos padrões técnicos para ilustrações em um livro deste tipo. A editora associada Petra Recter ajudou a guiar o projeto desde o começo e prestou cuidadosa supervisão e estímulo em todos os estágios do trabalho nessa revisão. A editora de produção Elizabeth Swain supervisionou a produção e impressão da décima edição com sua característica e inacreditável capacidade, eficiência e atenção aos detalhes. Tom Kulesa e Marc Wezdecki desenvolveram o suporte para os recursos deste livro contidos no WileyPlus.* Kristine Ruff ajudou entusiástica e efetivamente a contar a "estória" de nosso livro para as muitas pessoas que esperamos cogitem em utilizá-lo. Somos gratos a todas essas pessoas e a outras por trás dos bastidores na Wiley pelas habilidades e dedicação que ofereceram para fazer com que este livro se tornasse uma realidade.

Craig B. Fryhle gostaria de agradecer aos seus colegas, estudantes e professores por tudo o que o ensinaram durante anos. Acima de tudo, ele gostaria de agradecer à sua esposa Deanna pelo apoio e paciência dela para tornar esse trabalho possível.

T.W. Graham Solomons gostaria de agradecer à sua esposa Judith por seu apoio ao longo de dez edições deste livro. Ela se junta a mim para dedicar a presente edição à memória de nosso amado filho, Allen.

T. W. Graham Solomons
Craig B. Fryhle

Este recurso só está disponível para a edição norte-americana do livro. (N.E.)

Sobre os Autores

T. W. Graham Solomons

T. W. Graham Solomons graduou-se no The Citadel e concluiu seu doutorado em química orgânica na Duke University, em 1959, onde trabalhou com C. K. Bradsher. Em seguida, fez pós-doutorado na Sloan Foundation, na University of Rochester, onde trabalhou com V. Boekelheide. Em 1960, tornou-se membro fundador da University of South Florida e, em 1973, tornou-se professor titular de Química. Em 1992, foi eleito professor emérito. Em 1994, foi professor visitante na Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, na Université René Descartes (Paris V). É membro das irmandades Sigma Csi, Fi Lâmbda Ípsilon, e da Sigma Pi Sigma. Obteve verbas de pesquisa da Research Corporation e do American Chemical Society Petroleum Research Fund. Durante muitos anos dirigiu um Programa de Participação em Pesquisa de Graduandos patrocinado pela NSF na University of South Florida. Suas pesquisas têm sido nas áreas de química heterocíclica e compostos aromáticos não usuais. Publica artigos no *Journal of the American Chemical Society*, no *Journal of Organic Chemistry* e no *Journal of Heterocyclic Chemistry*. Recebeu diversos prêmios por distinção em ensino. Seus livros-textos de química orgânica são utilizados amplamente há 30 anos, tendo sido traduzidos para o francês, japonês, chinês, coreano, malaio, árabe, português, espanhol, turco e italiano. Ele e sua esposa Judith têm uma filha que trabalha como conservadora de prédios e um filho que é pesquisador em bioquímica.

Craig Barton Fryhle

Craig Barton Fryhle ocupa a cátedra e é professor titular de Química na Pacific Lutheran University. Graduou-se pela Gettysburg College e é Ph.D. pela Brown University. Sua experiência nessas instituições moldou sua dedicação à orientação de graduandos em química e em ciências humanas, uma de suas maiores paixões. Suas pesquisas concentram-se nas áreas relativas ao caminho do ácido chiquímico, incluindo modelagem molecular e espectroscopia de RMN de substratos e análogos, bem como em estudos de estrutura e reatividade do caminho de enzimas chiquimato usando identificação isotópica e espectrometria de massa. Orienta muitos graduandos em pesquisas, alguns dos quais posteriormente tornam-se Ph.D. e ingressam em universidades ou na indústria. Fryhle participou de *workshops* relativos ao patrocínio de graduandos em pesquisas e foi participante convidado na equipe destinada a intensificar a pesquisa de graduação em química promovida pela National Science Foundation. Recebeu financiamento de pesquisa e instrumentação da National Science Foundation, do M. J. Murdock Charitable Trust e de outras fundações particulares. Seu trabalho no ensino de química, além da sua coautoria neste livro-texto, envolve a incorporação de monitoria em sala de aula e estratégias em química orgânica baseadas em tecnologia. Ele também desenvolve experimentos para estudantes de graduação em laboratório de química orgânica e nas disciplinas de análise instrumental. É voluntário no programa prático de ciências nas escolas públicas de Seattle e chefia o Puget Sound Section da American Chemical Society. Mora em Seattle com esposa e duas filhas.

Aos Estudantes

Ao contrário do que você possa ter ouvido falar, a disciplina química orgânica não precisa ser difícil, mas certamente será rigorosa e desafiadora. Todavia, você vai aprender mais nessa disciplina do que em qualquer outro curso que fizer – e o que aprender terá relevância especial para a vida e para o mundo à sua volta. No entanto, como a química orgânica pode ser abordada de forma lógica e sistemática, você descobrirá que, mediante a adoção de hábitos de estudo apropriados, dominá-la pode ser uma experiência profundamente gratificante. Assim, eis algumas sugestões a respeito de como estudar:

1. Mantenha seus estudos em dia – nunca deixe acumular. A química orgânica é uma disciplina na qual uma ideia quase sempre se baseia em outra anterior. Portanto, é essencial que você se mantenha em dia ou, melhor ainda, que esteja adiantado em relação a seu professor. O ideal é ficar um dia à frente da aula do seu professor, preparando a sua própria aula. Assim, a aula teórica será muito mais útil porque você já terá algum entendimento da matéria em questão. Seu tempo em aula será aproveitado para esclarecer e expandir as ideias com as quais você já está familiarizado.

2. Estude a matéria em pequenas unidades e tenha certeza que entendeu cada seção nova antes de passar para a seguinte. Novamente, por causa da natureza cumulativa da química orgânica, seus estudos serão muito mais efetivos se você assimilar cada ideia nova à medida que ela apareça e tentar entendê-la completamente antes de passar para o conceito seguinte.

3. Resolva todos os problemas do capítulo inclusive os problemas selecionados. Uma das maneiras de verificar seu progresso é resolver cada um dos problemas do capítulo à medida que eles aparecem. Eles foram escritos exatamente com essa finalidade e foram elaborados para ajudá-lo a definir se entendeu ou não a matéria que acabou de ser explicada. Você ainda deverá estudar cuidadosamente os Problemas Resolvidos. Se você entendê-los e conseguir resolver o problema correlato existente no capítulo, então poderá prosseguir; caso contrário, você deverá retornar e estudar a matéria precedente novamente. Resolva também todos os problemas do final do capítulo selecionados por seu professor. Resolva-os em um caderno de anotações e leve esse caderno com você ao encontrar seu professor para aulas de reforço.

4. Escreva enquanto estuda. Escreva reações, mecanismos, estruturas, e assim por diante, muitas e muitas vezes. A química orgânica é mais bem assimilada pela ponta dos dedos através da escrita, em vez da simples visualização, do texto com canetas especiais, ou da consulta a fichas com resumos. Há uma boa razão para isso. Estruturas, mecanismos e reações orgânicas são complexas. Se você simplesmente examiná-los pode achar que os compreendeu na íntegra, mas esta é uma percepção errônea. O mecanismo de reação pode fazer sentido para você de certa maneira, mas você precisa de um entendimento mais profundo do que esse. Você precisa saber a matéria integralmente, de modo a poder explicá-la para outra pessoa. Esse nível de entendimento só é acessível à maioria de nós (aqueles que não possuem memória fotográfica) por intermédio da escrita. Somente escrevendo o mecanismo de reação realmente atentamos para os seus detalhes, tais como: que átomos estão interligados, que ligações se quebram em uma reação e quais se formam, e os aspectos tridimensionais das estruturas. Quando escrevemos reações e mecanismos, nossos cérebros fazem conexões de memória de longa duração necessárias ao êxito em química orgânica. Podemos garantir que sua nota na disciplina será diretamente proporcional ao número de folhas de papel preenchidas enquanto você estuda durante o semestre.

5. Aprenda ao ensinar e explicar. Estude com seus colegas e pratique explicando os conceitos e mecanismos uns para os outros. Use os *Problemas para Trabalho em Grupo* e outros exercícios que seu professor possa escolher como adequados para ensinar e aprender interativamente com seus colegas de grupo.

6. Use corretamente as respostas dos problemas no *Guia de Estudo e Manual de Soluções Química Orgânica*, Volumes 1 e 2 (vendidos separadamente). consulte as respostas somente em duas circunstâncias: (1) quando tiver terminado um problema, use-os para conferir sua resposta; (2) quando perceber, após fazer um esforço real para resolver o problema, que está completamente sem saída, então olhe a resposta para obter uma sugestão e volte a resolver o problema sozinho. O valor de um problema é a sua solução. Se você simplesmente lê o problema e olha a resposta, vai privar-se de uma forma importante de aprender.

7. Use modelos moleculares quando estudar. Por causa da natureza tridimensional da maioria das moléculas orgânicas, os modelos moleculares podem ser de uma ajuda inestimável para a sua compreensão. Quando você precisar visualizar o aspecto tridimensional de um tópico em particular, compre um conjunto de modelos moleculares. Um apêndice do *Guia de Estudo e Manual de Soluções Química Orgânica*, Volumes 1 e 2 que complementam os dois volumes de *Química Orgânica* oferece um conjunto de exercícios de modelos moleculares muito útil.

Química Orgânica

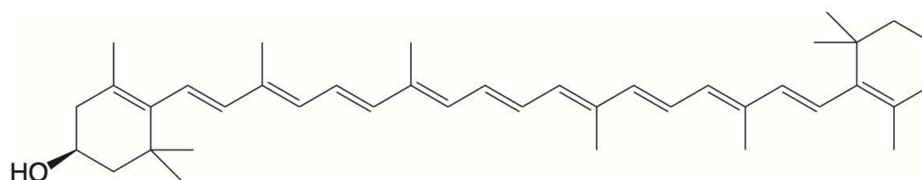
Sistemas Insaturados Conjugados



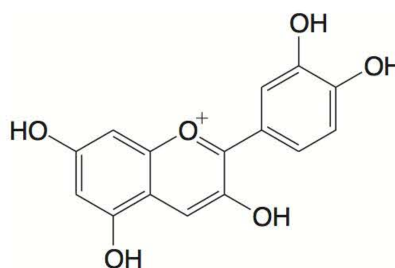
Todas as cores brilhantes da folhagem no outono têm uma coisa em comum: são causadas por moléculas que contêm sistemas insaturados conjugados.

- Um sistema insaturado conjugado é uma unidade molecular contendo elétrons π que podem estar deslocalizados sobre três ou mais átomos adjacentes.

Os carotenos, xantofilas e antocianinas são algumas famílias de pigmentos naturais que contêm sistemas insaturados conjugados. A seguir vemos alguns exemplos.



Criptoxantina (uma xantofila)

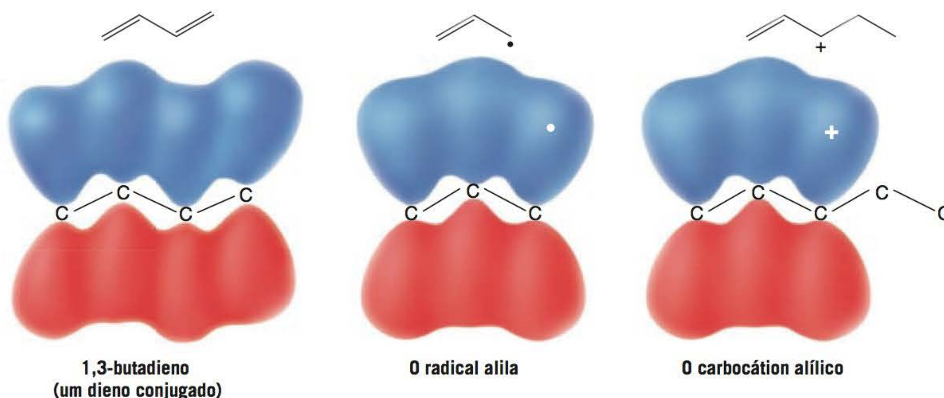


Cianidina (uma antocianina)

Neste capítulo estudaremos sistemas conjugados e descobriremos que eles têm aspectos especiais de reatividade. Radicais, cátions e ânions conjugados têm mais estabilidade do que seus correspondentes não conjugados, o que faz com que eles sejam intermediários de reação especialmente importantes. Sistemas insaturados conjugados também absorvem energia nas regiões ultravioleta e visível do espectro, sendo a absorção no visível responsável pelas cores que observamos nos pigmentos orgânicos. Finalmente, dienos conjugados sofrem uma reação muito importante para formação de anéis chamada de reação de Diels–Alder. Esta reação foi responsável pelo prêmio Nobel que foi ganho por Otto Diels e Kurt Alder.

13.1 *Introdução*

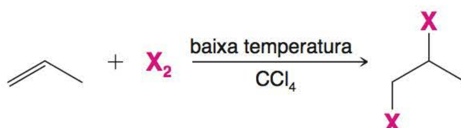
Na sua essência, um sistema conjugado envolve no mínimo um átomo com um orbital p adjacente a no mínimo uma ligação π. O átomo adjacente com o orbital p pode ser parte de outra ligação π, como no 1,3-butadieno, ou um radical, um cátion ou um ânion, intermediário de uma reação. Se a espécie deriva especificamente de um grupo propenila, um nome comum para esse grupo é **alila**. De forma mais geral, quando estamos considerando um radical, um cátion ou um ânion que é adjacente a uma ou mais ligações π em uma molécula maior do que o propeno ou o próprio propeno, a posição adjacente é chamada **alílica**.



Como veremos brevemente, a substituição de um radical em uma posição alílica é especialmente favorável porque o radical intermediário é parte de um sistema conjugado.

13.2 *Substituição Alílica e o Radical Alila*

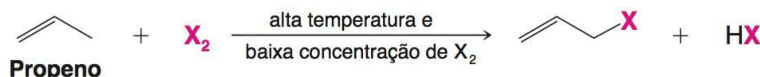
Quando o propeno reage com o bromo ou com o cloro a baixas temperaturas, a reação que ocorre é a adição usual de halogênio à ligação dupla:



À baixa temperatura ocorre uma reação de adição.

Entretanto, quando o propeno reage com o cloro ou com o bromo a temperaturas muito altas ou sob condições em que a concentração do halogênio é muito pequena, a reação que ocorre é uma **substituição**. Esses dois exemplos ilustram como podemos frequentemente mudar o curso de uma reação orgânica simplesmente variando as condições. (Eles ilustram também a necessidade de se especificar as condições de uma reação cuidadosamente quando relatamos resultados experimentais.)





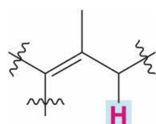
À alta temperatura (ou na presença de um radical iniciador) e baixa concentração de X_2 ocorre uma reação de substituição.

Nessa substituição, um átomo de halogênio substitui um dos átomos de hidrogênio do grupo metila do propeno.

- Os hidrogênios ligados ao carbono sp^3 adjacente à ligação dupla são chamados de **átomos de hidrogênio alílicos**.
- A reação é uma **substituição alílica**:



O átomo de hidrogênio alílico e a *substituição alílica* também são termos gerais. Os átomos de hidrogênio de qualquer átomo de carbono adjacente a uma ligação dupla são chamados de átomos de hidrogênio alílicos. Qualquer reação na qual um átomo de hidrogênio alílico é substituído é chamada de substituição alílica.

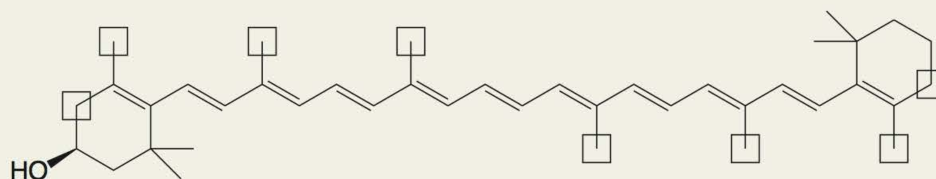


Um átomo de hidrogênio alílico pode sofrer substituição alílica.

Problema Resolvido 13.1

Identifique todas as posições possuindo átomos de hidrogênio alílicos na criptoxantina (mostrada anteriormente neste capítulo).

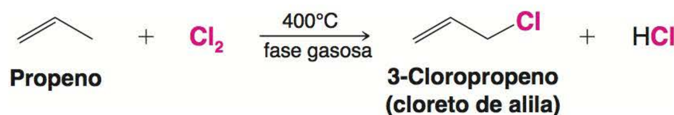
ESTRATÉGIA E RESPOSTA Os átomos de hidrogênio alílicos na criptoxantina são encontrados em carbonos hibridizados sp^3 adjacentes a ligações π. Essas posições estão assinaladas com quadrados na fórmula vista a seguir.



Criptoxantina (com posições possuindo átomos de hidrogênio alílicos assinaladas por quadrados)

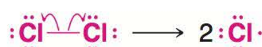
13.2A Cloração Alílica (Alta Temperatura)

O propeno sofre cloração alílica quando o propeno e o cloro reagem em fase gasosa a 400°C. Esse método para sintetizar o cloreto de alila é chamado de "processo Shell".



O mecanismo para a substituição alílica é o mesmo que o mecanismo em cadeia para as halogenações de alcanos que vimos no Capítulo 10. Na etapa iniciadora da cadeia, a molécula de cloro dissocia-se em átomos de cloro.

Etapa Iniciadora da Cadeia



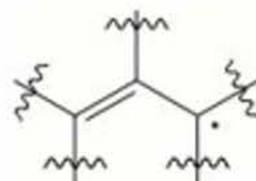
Na primeira etapa propagadora da cadeia, o átomo de cloro retira um dos átomos de hidrogênio alílicos.

Primeira Etapa Propagadora da Cadeia



O radical que é produzido nessa etapa é chamado de **radical alila**.

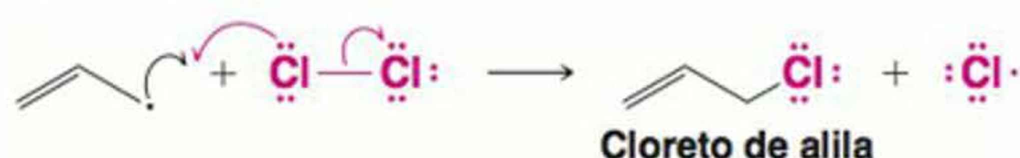
- Um radical do tipo geral visto a seguir é chamado de radical *alílico*.



Um radical alílico

Na segunda etapa propagadora da cadeia, o radical alila reage com uma molécula de cloro.

Segunda Etapa Propagadora da Cadeia



Essa etapa resulta na formação de uma molécula de cloreto de alila e um átomo de cloro. O átomo de cloro, então, provoca uma repetição da primeira etapa propagadora da cadeia. A reação em cadeia continua até que as usuais etapas finalizadoras da cadeia (veja a Seção 10.4) consumam os radicais.

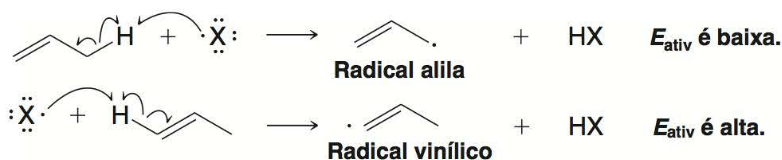
A razão para a substituição nos átomos de hidrogênio alílico do propeno será mais compreensível se examinarmos a energia de dissociação de ligação de uma ligação carbono–hidrogênio alílico e a compararmos com as energias de dissociação de outras ligações carbono–hidrogênio.

Propeno	⟶	Radical alila	+ H·	$DH° = 369$ kJ mol^{-1}
Isobutano	⟶	Radical terciário	+ H·	$DH° = 400$ kJ mol^{-1}
Propano	⟶	Radical secundário	+ H·	$DH° = 413$ kJ mol^{-1}
Propano	⟶	Radical primário	+ H·	$DH° = 423$ kJ mol^{-1}
Eteno	⟶	Radical vinila	+ H·	$DH° = 465$ kJ mol^{-1}

Veja a Tabela 10.1 para uma lista de energias de dissociação de ligação adicionais.

Vemos que uma ligação alílica carbono–hidrogênio do propeno é quebrada com maior facilidade do que até a ligação carbono–hidrogênio terciário do isobutano e com muito maior facilidade do que uma ligação vinílica carbono–hidrogênio:





- A facilidade com que uma ligação alílica carbono–hidrogênio é quebrada significa que, em relação a radicais livres primários, secundários, terciários e vinílicos, o radical alila é *o mais estável* (Fig. 13.1):

Estabilidade relativa: alílico ou alila > terciário > secundário > primário > vinila ou vinílico

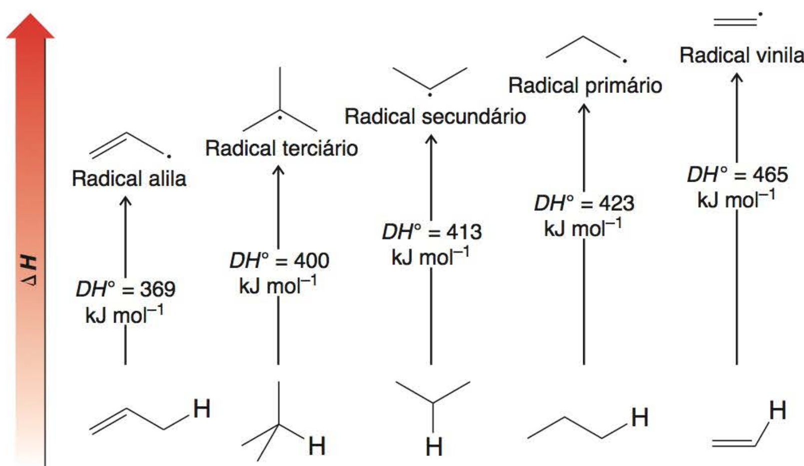
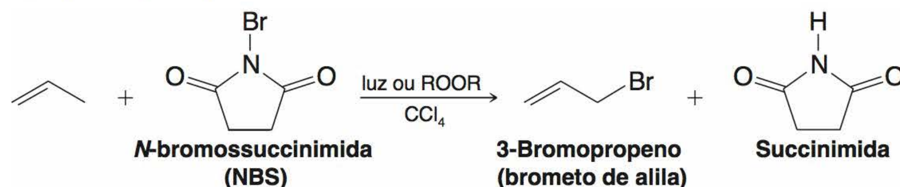


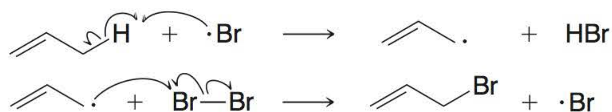
Figura 13.1 A estabilidade relativa do radical alila comparado aos radicais primário, secundário, terciário e vinila. (As estabilidades dos radicais são relativas ao hidrocarboneto a partir do qual cada um deles foi formado e a ordem global de estabilidade é alila > terciário > secundário > primário > vinila.)

13.2B Bromação Alílica com *N*-Bromossuccinimida (Baixa Concentração de Br_2)

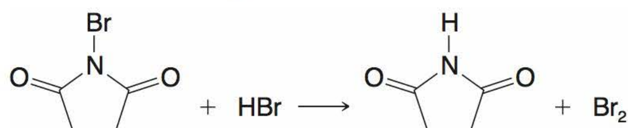
O propeno sofre bromação alílica quando é tratado com *N*-bromossuccinimida (NBS) em CCl_4 na presença de peróxidos ou luz:



A reação é iniciada pela formação de uma pequena quantidade de Br (possivelmente formado pela dissociação da ligação N—Br da NBS). As principais etapas de propagação para essa reação são as mesmas que para a cloração alílica (Seção 13.2A):

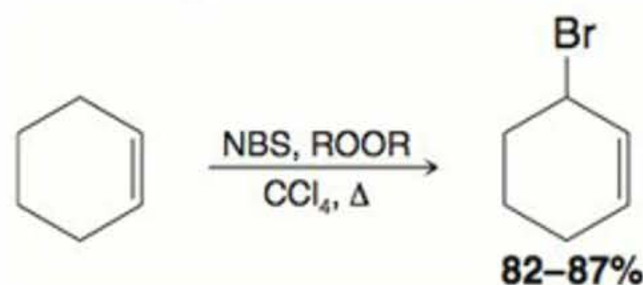


A *N*-bromossuccinimida é um sólido quase insolúvel em CCl_4 que fornece uma concentração de bromo constante, mas muito baixa, na mistura da reação. Ela faz isso reagindo muito rapidamente com o HBr formado na reação de substituição. Cada molécula de HBr é substituída por uma molécula de Br_2.

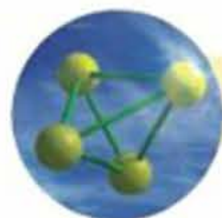


Sob essas condições, isto é, *em um solvente apolar e com uma concentração muito baixa de bromo*, muito pouco bromo se adiciona à ligação dupla; em vez disso ele reage através de substituição e substitui um átomo de hidrogênio alílico.

A reação com ciclo-hexeno, vista a seguir, é outro exemplo de bromação alílica com NBS.



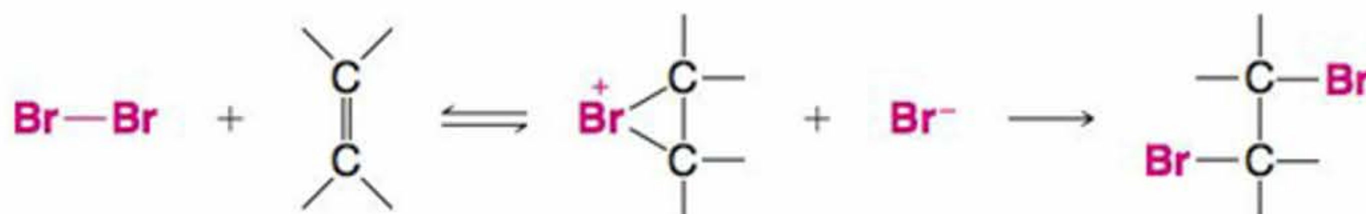
- Em geral, NBS é um bom reagente para ser usado na bromação alílica.



A QUÍMICA DE ...

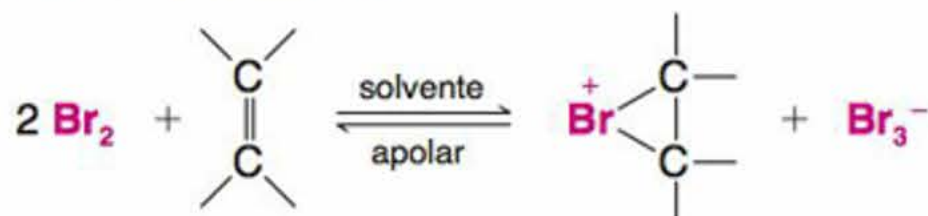
Bromação Alílica

Por que, poderíamos perguntar, uma baixa concentração de bromo favorece a substituição alílica comparada com a adição? Para entender isso, temos que recordar o mecanismo para a adição e observar que, na primeira etapa, apenas um átomo da molécula de bromo torna-se ligado ao alqueno *em um processo reversível.* O outro átomo (agora um ânion brometo) torna-se ligado na segunda etapa:



Com uma concentração de bromo inicialmente baixa, as concentrações do íon bromônio e do ânion brometo após a primeira etapa também serão baixas. Consequentemente, a probabilidade de um ânion brometo encontrar um íon bromônio em sua vizinhança para a segunda etapa também é baixa e, logo, a velocidade global da adição é lenta e a substituição alílica compete com sucesso.

A utilização de um solvente apolar também diminui a velocidade da adição. Uma vez que não existem moléculas polares para solvatar (e, assim, estabilizar) o íon brometo formado na primeira etapa, o íon brometo utiliza uma molécula de bromo como um substituto:



Isso significa que, em um solvente apolar a equação de velocidade é de segunda ordem em relação ao bromo,

$$\text{Velocidade} = k\left[\gt C{=}C\lt\right][Br_2]^2$$

e que a baixa concentração de bromo tem um efeito até mais pronunciado na diminuição da velocidade de adição.

Entender por que uma alta temperatura favorece a substituição alílica comparada com a adição requer uma consideração do efeito das variações de entropia nos equilíbrios (Seção 3.10). A reação de adição, uma vez que ela combina duas moléculas em uma, tem uma variação de entropia substancialmente negativa. Em baixas temperaturas, o termo $T\Delta S°$ em $\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$ não é grande o suficiente para compensar o valor de $\Delta H°$ que é favorável à reação de adição. Mas à medida que a temperatura aumenta, o termo $T\Delta S°$ torna-se mais significativo, $\Delta G°$ torna-se mais positivo e o equilíbrio torna-se mais desfavorável à reação de adição.

13.3 *A Estabilidade do Radical Alila*

Uma explicação da estabilidade do radical alila pode ser abordada de duas maneiras: em termos de teoria do orbital molecular e em termos de teoria de ressonância (Seção 1.8). Como veremos em breve, ambas as abordagens fornecem-nos descrições equivalentes do radical alila. A abordagem de orbital molecular é mais fácil de visualizar, de modo que começaremos com ela. (Como preparação para esta seção, é interessante rever a teoria de orbital molecular apresentada nas Seções 1.11 e 1.13.)

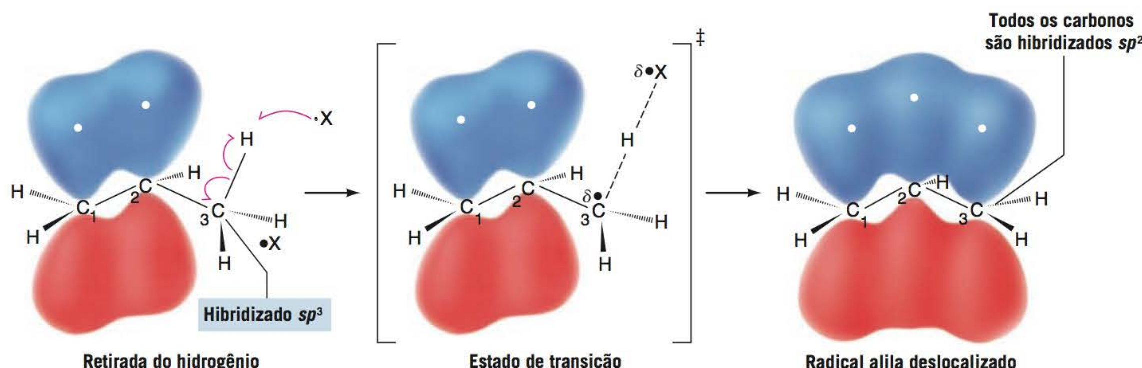
13.3*A* Descrição do Radical Alila Através da Teoria do Orbital Molecular

À medida que um átomo de hidrogênio alílico é retirado do propeno (veja o diagrama a seguir), o átomo de carbono hibridizado sp^3 do grupo metila muda o seu estado de hibri-



dização para sp^2 (veja a Seção 10.7). O orbital *p* desse novo átomo de carbono hibridizado sp^2 sobrepõe-se com o orbital *p* do átomo de carbono central.

- No radical alila três orbitais *p* sobrepõem-se para formar um conjunto de orbitais moleculares π que circundam todos os três átomos de carbono.

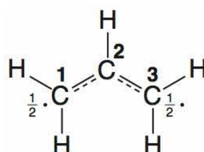


- O novo orbital *p* do radical alila é dito estar *conjugado* com aqueles da ligação dupla, e o radical alila é dito ser um *sistema insaturado conjugado*.
- O elétron desemparelhado do radical alila e os dois elétrons da ligação π estão **deslocalizados** sobre todos os três átomos de carbono.

A deslocalização do elétron desemparelhado explica a maior estabilidade do radical alila comparada aos radicais primário, secundário e terciário. Apesar de ocorrer alguma deslocalização nos radicais primário, secundário e terciário, ela não é tão efetiva porque ocorre apenas através da hiperconjugação (Seção 6.11B) com ligações σ.

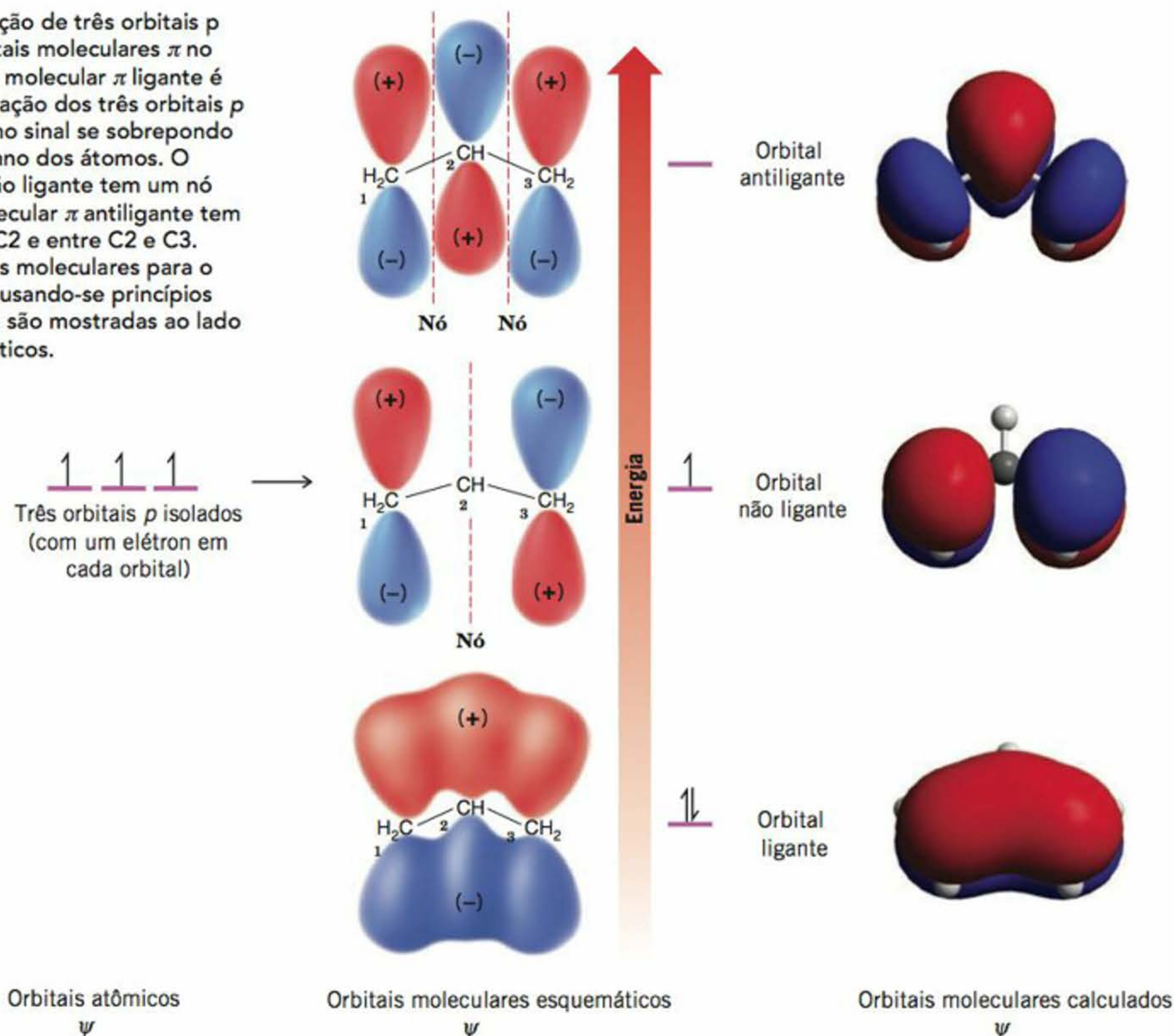
O diagrama na Fig. 13.2 ilustra como os três orbitais *p* do radical alila se combinam para formar três orbitais moleculares π. (*Lembre-se:* O número de orbitais moleculares que resulta dessa combinação é sempre igual ao número de orbitais atômicos que se combinam; veja a Seção 1.11.) O orbital molecular π ligante é o de mais baixa energia; ele circunda todos os três átomos de carbono e é ocupado por dois elétrons de spins emparelhados. Esse orbital π ligante é o resultado de existirem orbitais *p* com lóbulos de mesmo sinal sobrepondo-se entre átomos de carbono adjacentes. Esse tipo de sobreposição, como recordamos, aumenta a densidade eletrônica π nas regiões entre os átomos onde ela é necessária para a ligação. O orbital π não ligante é ocupado por um elétron desemparelhado e tem um nó no átomo de carbono central. Esse nó significa que o elétron desemparelhado está localizado somente nas vizinhanças dos átomos de carbono 1 e 3. O orbital molecular π antiligante resulta quando os lóbulos dos orbitais de sinais opostos sobrepõem-se entre os átomos de carbono adjacentes: Tal sobreposição significa que no orbital molecular π antiligante existe um nó entre cada par de átomos de carbono. Esse orbital antiligante do radical alila é de mais alta energia e está vazio no estado fundamental do radical.

Podemos ilustrar a figura do radical alila fornecida pela teoria de orbital molecular com a seguinte estrutura:



Indicamos com linhas tracejadas que ambas as ligações carbono–carbono são ligações duplas parciais. Isso acomoda uma das afirmativas da teoria do orbital molecular: *que existe uma ligação π circundando todos os três átomos*. Colocamos também o símbolo $\frac{1}{2}$ ao lado dos átomos C1 e C3. Isso indica uma segunda afirmativa da teoria do orbital molecular: *que a densidade eletrônica do elétron desemparelhado é igual nas vizinhanças de C1 e C3*. Finalmente, implícito na figura do orbital molecular do radical alila está o seguinte: as duas extremidades do radical alila são *equivalentes*. Esse aspecto da descrição do orbital molecular está também implícito na fórmula que acabamos de fornecer.

Figura 13.2 Combinação de três orbitais p para formar três orbitais moleculares π no radical alila. O orbital molecular π ligante é formado pela combinação dos três orbitais *p* com lóbulos de mesmo sinal se sobrepondo acima e abaixo do plano dos átomos. O orbital molecular π não ligante tem um nó em C2. O orbital molecular π antiligante tem dois nós: entre C1 e C2 e entre C2 e C3. As formas dos orbitais moleculares para o radical alil calculadas usando-se princípios da mecânica quântica são mostradas ao lado dos orbitais esquemáticos.

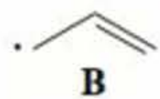


13.3B Descrição de Ressonância do Radical Alila

Na Seção 13.2A, escrevemos a estrutura do radical alila como **A**:



No entanto, poderíamos também ter escrito a estrutura equivalente, **B**:



Ao escrevermos a estrutura **B**, não significa que simplesmente pegamos a estrutura **A** e a invertemos. O que fizemos foi mover os elétrons da seguinte maneira:



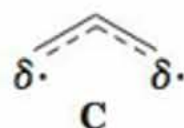
Os núcleos não foram movidos.

A teoria de ressonância (Seção 1.8) nos diz que sempre que pudermos escrever duas estruturas para uma entidade química ***que difiram apenas nas posições dos elétrons***, a entidade não pode ser representada por nenhuma das estruturas sozinha, mas sim por um *híbrido* das duas. Podemos representar o híbrido de duas maneiras. Podemos escrever ambas as estruturas **A** e **B** e ligá-las por uma seta de cabeça dupla, a seta especial que utilizamos para indicar que elas são estruturas de ressonância:



Ou podemos escrever uma única estrutura, **C**, que mistura as características de ambas as estruturas de ressonância:





Vemos, então, que a teoria de ressonância nos fornece exatamente a mesma figura do radical alila que obtivemos da teoria do orbital molecular. A estrutura **C** descreve as ligações carbono–carbono do radical alila como ligações duplas parciais. As estruturas de ressonância **A** e **B** nos dizem também que o elétron desemparelhado está associado apenas com os átomos C1 e C3. Indicamos isso na estrutura **C** colocando um δ ao lado de C1 e C3.† Uma vez que as estruturas de ressonância **A** e **B** são equivalentes, a densidade eletrônica do elétron desemparelhado é compartilhada igualmente por C1 e C3.

Outra regra na teoria de ressonância é a seguinte:

- Sempre que estruturas de ressonância equivalentes puderem ser escritas para uma espécie química, a espécie química é muito mais estável do que qualquer estrutura de ressonância (quando considerada sozinha) indicaria.

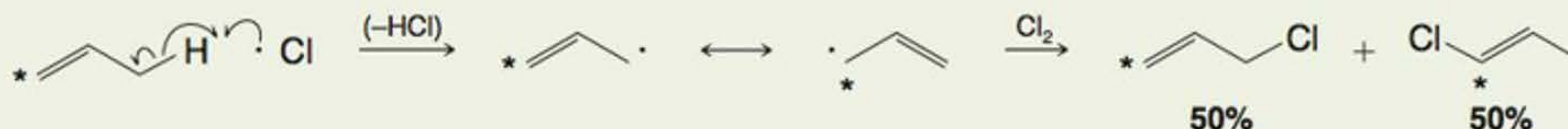
Se fôssemos examinar **A** ou **B** sozinha, poderíamos decidir erroneamente que ela se assemelha a um radical primário. Assim, poderíamos estimar a estabilidade do radical alila como aproximadamente aquela de um radical primário. Ao fazermos isso, subestimaríamos em muito a estabilidade do radical alila. A teoria de ressonância nos diz, no entanto, que uma vez que **A** e **B** são *estruturas de ressonância equivalentes,* o radical alila deve ser muito mais estável do que qualquer uma das duas, isto é, muito mais estável do que um radical primário. Isso se correlaciona com o que os experimentos têm mostrado ser verdade: **o radical alila é até mais estável do que um radical terciário**.

Problema Resolvido 13.2

Sujeitando o propeno, marcado com ^{13}C no carbono 1, à cloração alílica (veja a seguir) obtemos uma mistura 50 : 50 de 1-cloropropeno marcado em C1 e em C3. Escreva um mecanismo que explique esse resultado. (Um asterisco * próximo ao átomo de carbono indica que o átomo de carbono é ^{13}C.)



ESTRATÉGIA E RESPOSTA Lembramos (Seção 13.2A) que o mecanismo para cloração alílica envolve a formação de um radical estabilizado por ressonância criado através da retirada de um átomo de hidrogênio alílico por um átomo de cloro. Como o radical formado nesse caso é um híbrido de duas estruturas (que são equivalentes exceto pela posição do marcador), ele pode reagir com o Cl_2 em qualquer das extremidades para dar uma mistura 50 : 50 dos produtos marcados diferentemente.



Problema de Revisão 13.1

Considere a bromação alílica do ciclo-hexeno marcado em C3 com ^{13}C. Desprezando os estereoisômeros, que produtos você esperaria dessa reação?



(* = posição marcada com ^{13}C)

†Uma estrutura de ressonância conforme mostrada a seguir indicaria que um elétron desemparelhado está associado com C2. Essa estrutura não é uma estrutura de ressonância apropriada porque a teoria de ressonância diz que *todas as estruturas de ressonância têm que ter o mesmo número de elétrons desemparelhados* (veja a Seção 13.5A).



Uma estrutura de ressonância incorreta

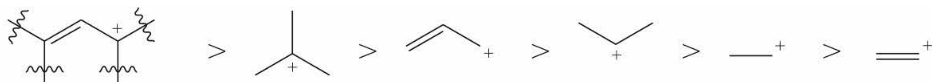
13.4 *O Cátion Alila*

Carbocátions podem também ser alílicos.

- O **cátion (propenila) alila** ( ) é até mais estável do que um carbocátion secundário e é quase tão estável quanto um carbocátion terciário.

Em termos gerais, a ordem relativa das estabilidades dos carbocátions é aquela vista a seguir.

Ordem Relativa de Estabilidade dos Carbocátions



Alílico substituído > **3°** > **Alila** > **2°** > **1°** > **Vinila**

A descrição do cátion alila através da teoria do orbital molecular é mostrada na Fig. 13.3.

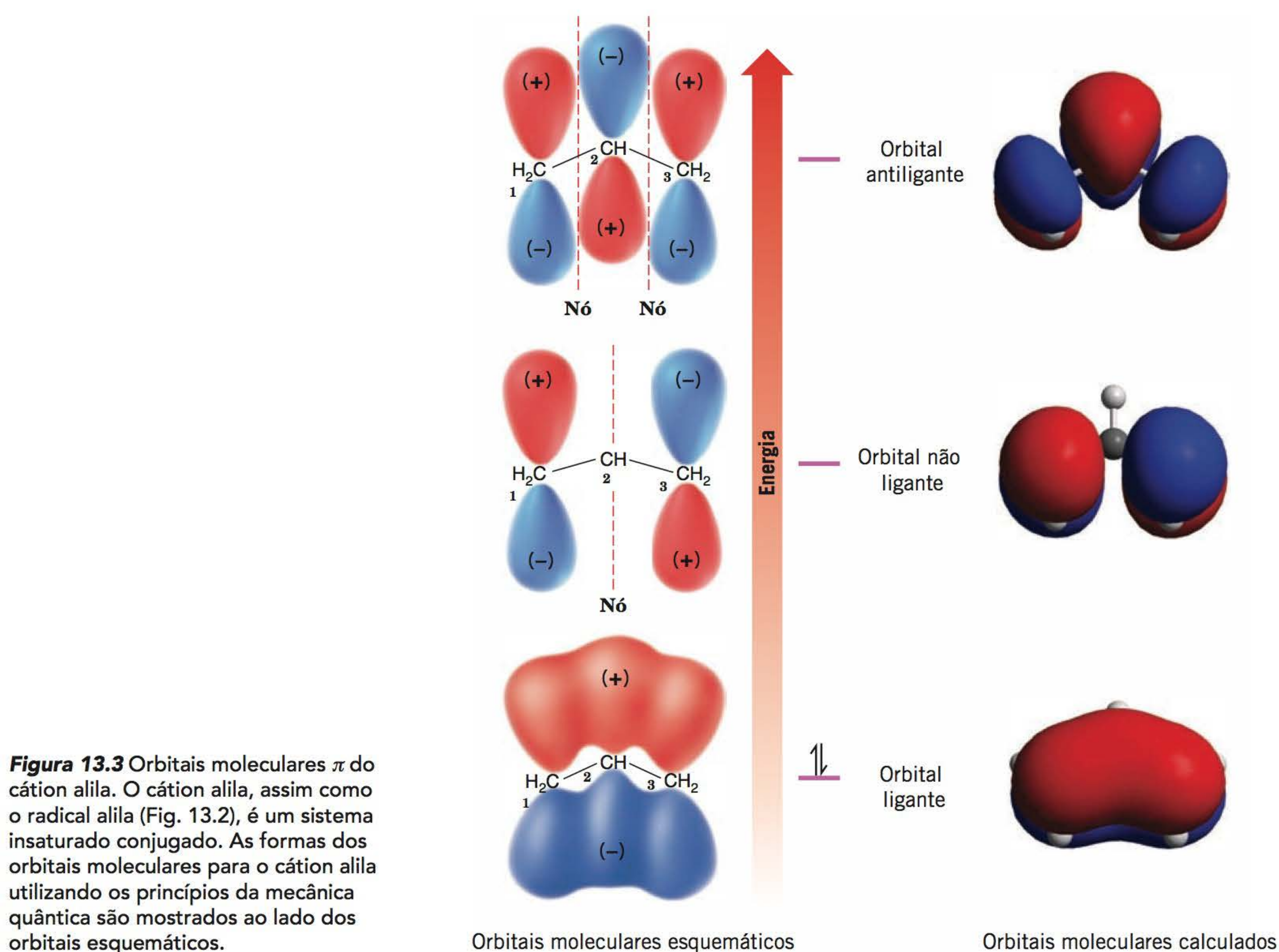
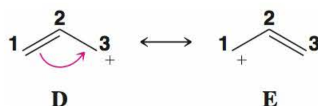


Figura 13.3 Orbitais moleculares π do cátion alila. O cátion alila, assim como o radical alila (Fig. 13.2), é um sistema insaturado conjugado. As formas dos orbitais moleculares para o cátion alila utilizando os princípios da mecânica quântica são mostrados ao lado dos orbitais esquemáticos.

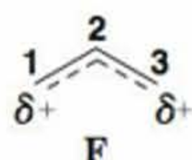
O orbital molecular π ligante do cátion alila, assim como o do radical alila (Fig. 13.2), contém dois elétrons emparelhados. Entretanto, o orbital molecular π não ligante do cátion alila está vazio.

A teoria de ressonância representa o cátion alila como um híbrido das estruturas **D** e **E** vistas a seguir:





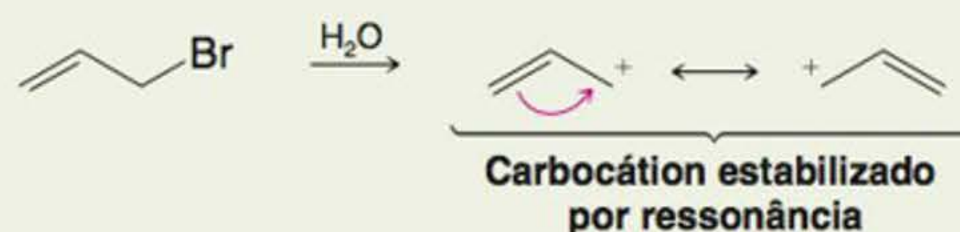
Uma vez que **D** e **E** são estruturas de ressonância *equivalentes*, a teoria de ressonância prevê que o cátion alila deve ser anormalmente estável. Uma vez que a carga positiva está localizada no C3 em **D** e no C1 em **E**, a teoria de ressonância também nos diz que a carga positiva deve estar deslocalizada entre ambos os átomos de carbono. O átomo de carbono 2 não contém nenhuma carga positiva. A estrutura híbrida **F** inclui a carga e as características de ligação tanto de **D** quanto de **E**:



Problema Resolvido 13.3

O brometo de alila (3-bromo-1-propreno) forma facilmente um carbocátion. Por exemplo, ele sofre reações S_N1. Explique essa observação.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA A ionização do brometo de alila (à direita) produz um cátion alila que é anormalmente estável (muito mais estável do que um simples carbocátion primário) porque ele é estabilizado por ressonância.



Problema de Revisão 13.2

(a) Desenhe estruturas de ressonância para o carbocátion que poderia ser formado a partir do trifluorometanossulfonato de (*E*)-2-butenila.



(b) Uma das estruturas de ressonância para esse carbocátion será um contribuidor mais importante para o híbrido de ressonância do que a outra estrutura. Que estrutura de ressonância teria a maior contribuição?

(c) Que produtos você esperaria se esse carbocátion reagisse com um íon cloreto?

13.5 Regras da Teoria da Ressonância

Já utilizamos a teoria de ressonância em capítulos anteriores e neste capítulo ela está sendo utilizada extensivamente porque estamos descrevendo radicais e íons com elétrons (e cargas) deslocalizados em ligações π. A teoria de ressonância é especialmente útil em sistemas como esses, e a utilizaremos de novo e de novo nos capítulos que se seguem. Na Seção 1.8 tivemos uma introdução à teoria de ressonância e uma apresentação inicial de algumas regras para se escrever estruturas de ressonância. Pode ser útil agora, à luz de nossas discussões anteriores sobre a estabilidade relativa de carbocátions e radicais, e de nosso entendimento crescente de sistemas conjugados, revisar e expandir aquelas regras, bem como aquelas para os modos nos quais estimamos a contribuição relativa que uma determinada estrutura terá para o híbrido global.

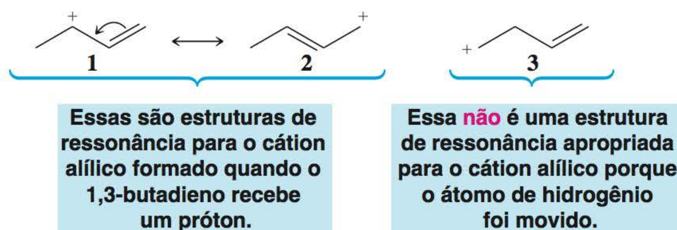
Dica Útil

A ressonância é uma ferramenta importante que usamos frequentemente quando discutimos estrutura e reatividade.

13.5A Regras para se Escrever Estruturas de Ressonância

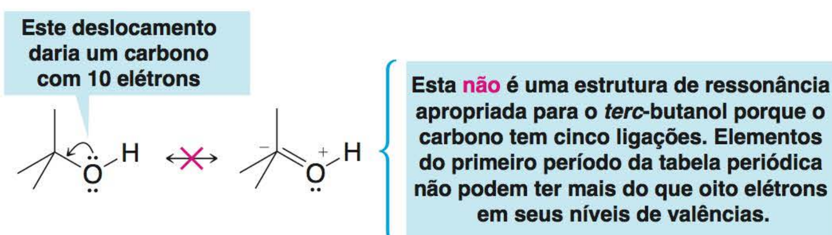
1. **As estruturas de ressonância existem apenas no papel.** Apesar de elas não terem existência real própria, as **estruturas de ressonância** são úteis porque elas nos permitem descrever moléculas, radicais e íons para os quais uma única estrutura de Lewis é inadequada. Em vez disso, escrevemos duas ou mais estruturas de Lewis, chamando-as de estruturas de ressonância ou contribuintes de ressonância. Associamos essas estruturas através de setas de cabeça dupla (⟷) e dizemos que o híbrido de todas elas representa a molécula, o radical, ou o íon real.
2. **Ao escrever as estruturas de ressonância, temos permissão de mover apenas os elétrons.** As posições dos núcleos dos átomos têm que permanecer as mesmas em

todas as estruturas. A estrutura **3** não é uma estrutura de ressonância para o cátion alílico, por exemplo, porque para formá-la teríamos que mover um átomo de hidrogênio e isso não é permitido:

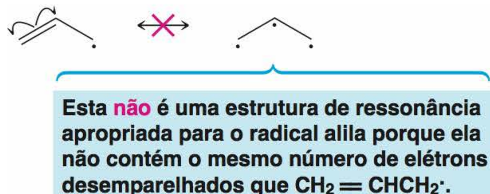


Falando em termos gerais, quando movemos os elétrons movemos apenas aqueles das ligações π (como no exemplo anterior) e aqueles dos pares isolados.

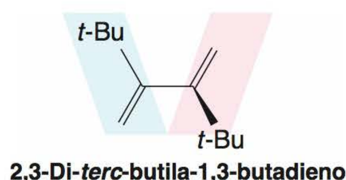
3. **Todas as estruturas têm que ser estruturas de Lewis apropriadas.** Não devemos escrever estruturas nas quais o carbono tenha cinco ligações, por exemplo:



4. **Todas as estruturas de ressonância têm que ter o mesmo número de elétrons desemparelhados.** A estrutura da direita não é uma estrutura de ressonância apropriada para o radical alila porque contém três elétrons desemparelhados e o radical alila contém apenas um:



5. **Todos os átomos que são uma parte do sistema de elétrons π deslocalizados têm que se localizar em um plano ou serem aproximadamente planares.** Por exemplo, o 2,3-di-*terc*-butila-1,3-butadieno comporta-se como um dieno *não conjugado* porque os grandes grupos *terc*-butila torcem a estrutura e impedem que as ligações duplas se localizem no mesmo plano. Uma vez que eles não estão no mesmo plano, os orbitais *p* no C2 e no C3 não se sobrepõem e a deslocalização (e, consequentemente, a ressonância) é impedida:

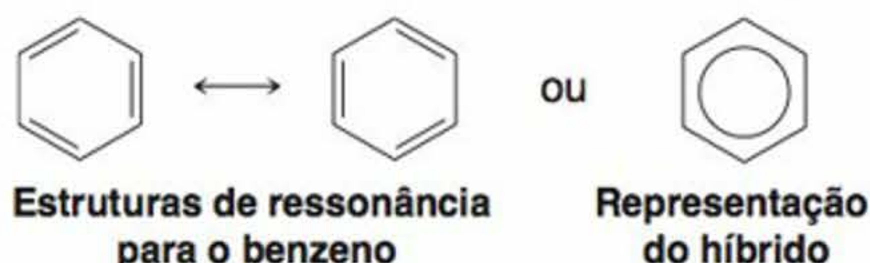


2,3-Di-*terc*-butila-1,3-butadieno

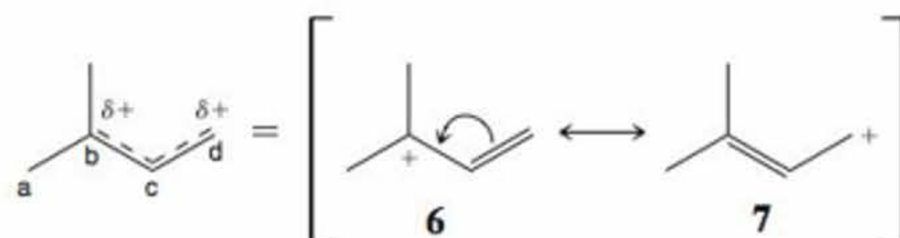
6. **A energia da molécula real é mais baixa do que a energia que poderia ser prevista para qualquer estrutura contribuinte.** O cátion alila real, por exemplo, é mais estável do que seria indicado por qualquer uma das estruturas **4** ou **5**, se elas fossem consideradas separadamente. As estruturas **4** e **5** se assemelham a carbocátions primários e, ainda assim, o cátion alila é mais estável (tem menor energia) do que um carbocátion secundário. Os químicos geralmente chamam esse tipo de estabilização de *estabilização de ressonância:*



No Capítulo 14, descobriremos que o benzeno é altamente estabilizado por ressonância porque ele é um híbrido das duas formas equivalentes que se seguem:



7. **Estruturas de ressonância equivalentes contribuem igualmente para o híbrido, e um sistema descrito por elas tem uma estabilização de ressonância grande.** As estruturas **4** e **5**, vistas anteriormente, contribuem igualmente para o cátion alílico porque elas são equivalentes. Elas também fazem uma grande contribuição estabilizadora e justificam os cátions alílicos serem anormalmente estáveis. O mesmo pode ser dito sobre as contribuições feitas pelas estruturas equivalentes **A** e **B** (Seção 13.3B) para o radical alila.
8. **Quanto mais estável é uma estrutura (quando considerada isoladamente), maior é a sua contribuição para o híbrido.** As estruturas que não são equivalentes não contribuem igualmente. Por exemplo, o cátion visto a seguir é um híbrido das estruturas **6** e **7**. A estrutura **6** faz uma contribuição maior do que a **7** porque a estrutura **6** é um carbocátion terciário mais estável, enquanto a estrutura **7** é um cátion primário:

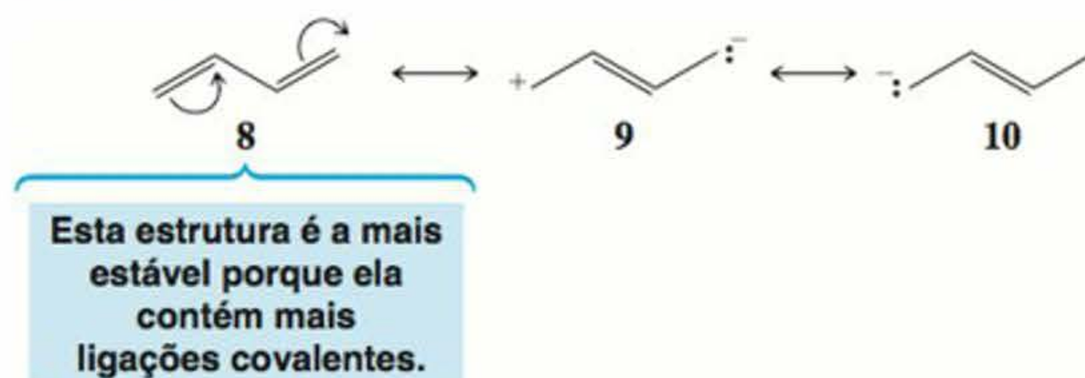


O fato de **6** fazer uma contribuição maior significa que a carga parcial positiva no carbono b do híbrido será maior do que a carga parcial positiva no carbono d. Isso significa também que a ligação entre os átomos de carbono c e d será mais parecida com uma ligação dupla do que a ligação entre os átomos de carbono b e c.

13.5B Estimando a Estabilidade Relativa das Estruturas de Ressonância

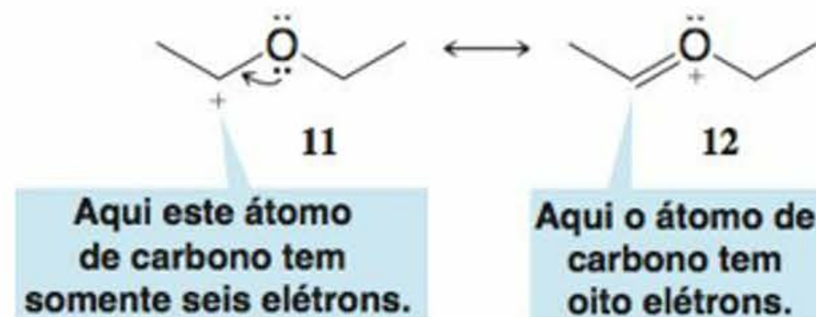
As seguintes regras nos ajudarão a tomar decisões sobre as estabilidades relativas das estruturas de ressonância.

a. **Quanto mais ligações covalentes uma estrutura tem, mais estável ela é.** Isso é exatamente o que esperaríamos, porque sabemos que a formação de uma ligação covalente diminui a energia dos átomos. Isso significa que das estruturas vistas a seguir para o 1,3-butadieno, a **8** é, de longe, a mais estável e tem a maior contribuição por conter uma ligação a mais. (Ela também é mais estável pela razão fornecida na regra **c**.)



b. **As estruturas nas quais todos os átomos têm um nível de valência de elétrons completo (isto é, a estrutura do gás nobre) são especialmente estáveis e têm grandes contribuições para o híbrido.** De novo, isso é o que esperaríamos a

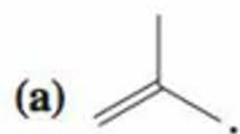
partir do que sabemos sobre ligação. Isso significa, por exemplo, que **12** tem uma contribuição estabilizadora maior para o cátion visto a seguir do que **11** porque todos os átomos de **12** têm um nível de valência completo. (Observe também que **12** tem mais ligações covalentes do que **11**; veja a regra **a**.)



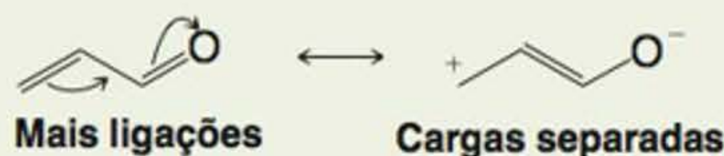
c. **A separação de cargas diminui a estabilidade.** A separação de cargas opostas requer energia. Portanto, as estruturas nas quais as cargas opostas estão separadas têm maior energia (estabilidade menor) do que aquelas que não têm separação de cargas. Isso significa que das duas estruturas vistas a seguir para o cloreto de vinila, a estrutura **13** faz a maior contribuição por não ter separação de cargas. (Isso não significa que a estrutura **14** não contribua para o híbrido; isso significa apenas que a contribuição feita por **14** é menor.)



Problema Resolvido 13.4

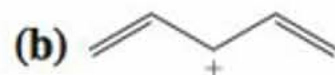
Escreva estruturas de ressonância para  e diga que estrutura tem maior contribuição para o híbrido de ressonância.

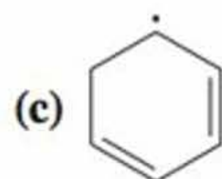
ESTRATÉGIA E RESPOSTA Escrevemos a estrutura para a molécula e então movemos os pares de elétrons como mostrado a seguir. Então, examinamos as duas estruturas. A segunda estrutura contém cargas separadas (o que faria com que ela fosse menos estável) e a primeira estrutura contém mais ligações (o que faria com ela fosse mais estável). Ambos os fatores nos dizem que a primeira estrutura é mais estável. Consequentemente, ela deve ter a maior contribuição para o híbrido.

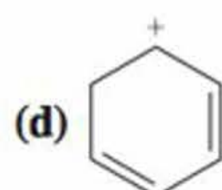


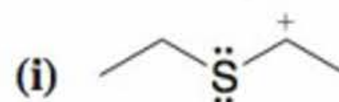
Problema de Revisão 13.3

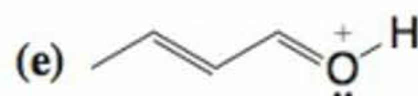
Escreva as estruturas de ressonância importantes para cada uma das seguintes espécies:

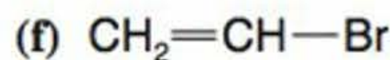
(a) 

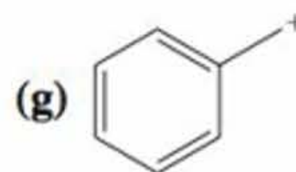
(b) 

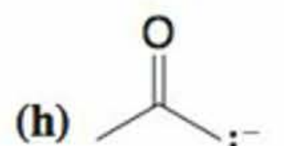
(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

(g) 

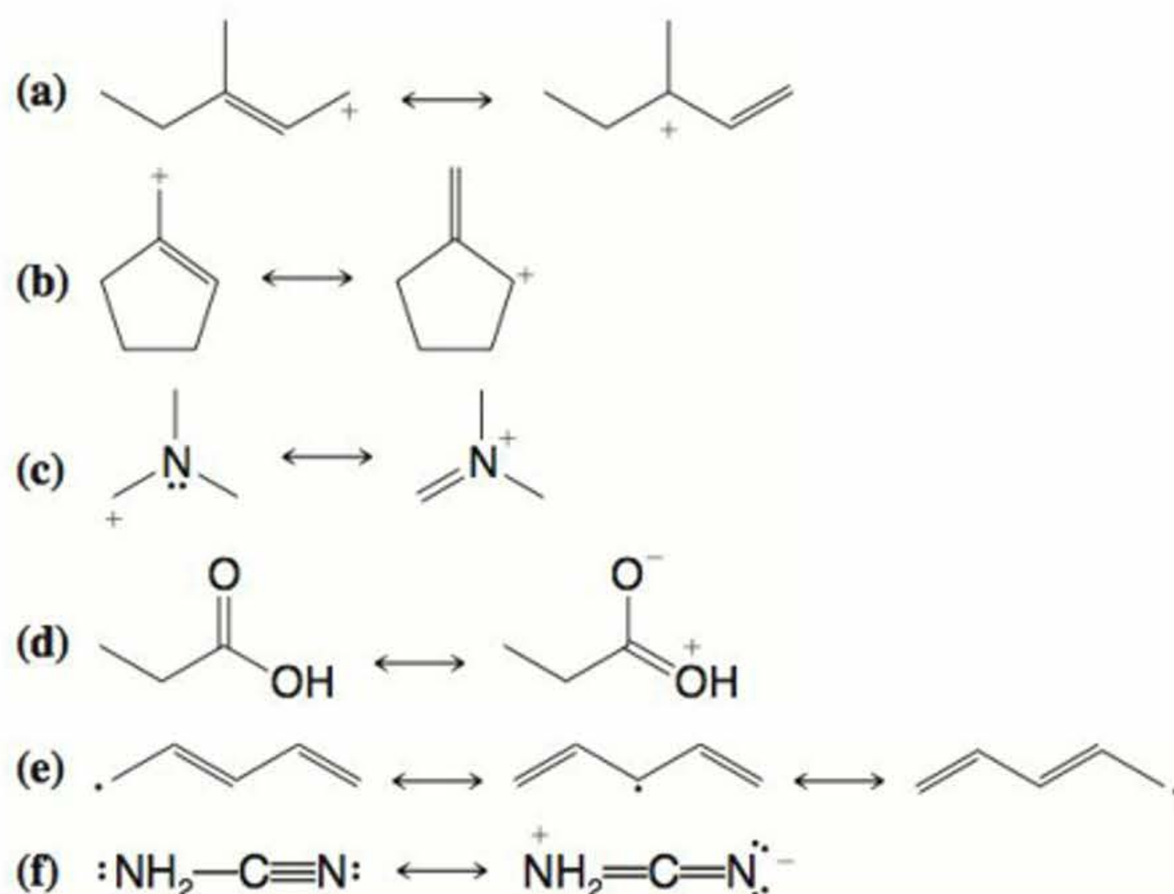
(h) 

(i) 



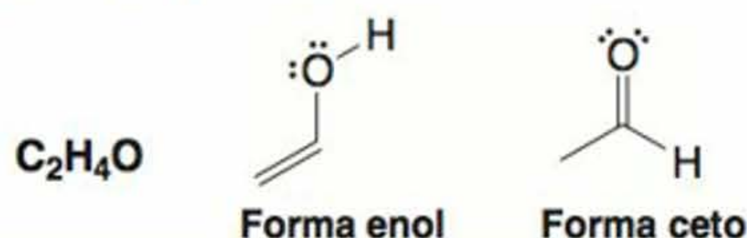
Problema de Revisão 13.4

Para cada conjunto de estruturas de ressonância que se segue, designe a estrutura que mais contribuirá para o híbrido e justifique a sua escolha:



Problema de Revisão 13.5

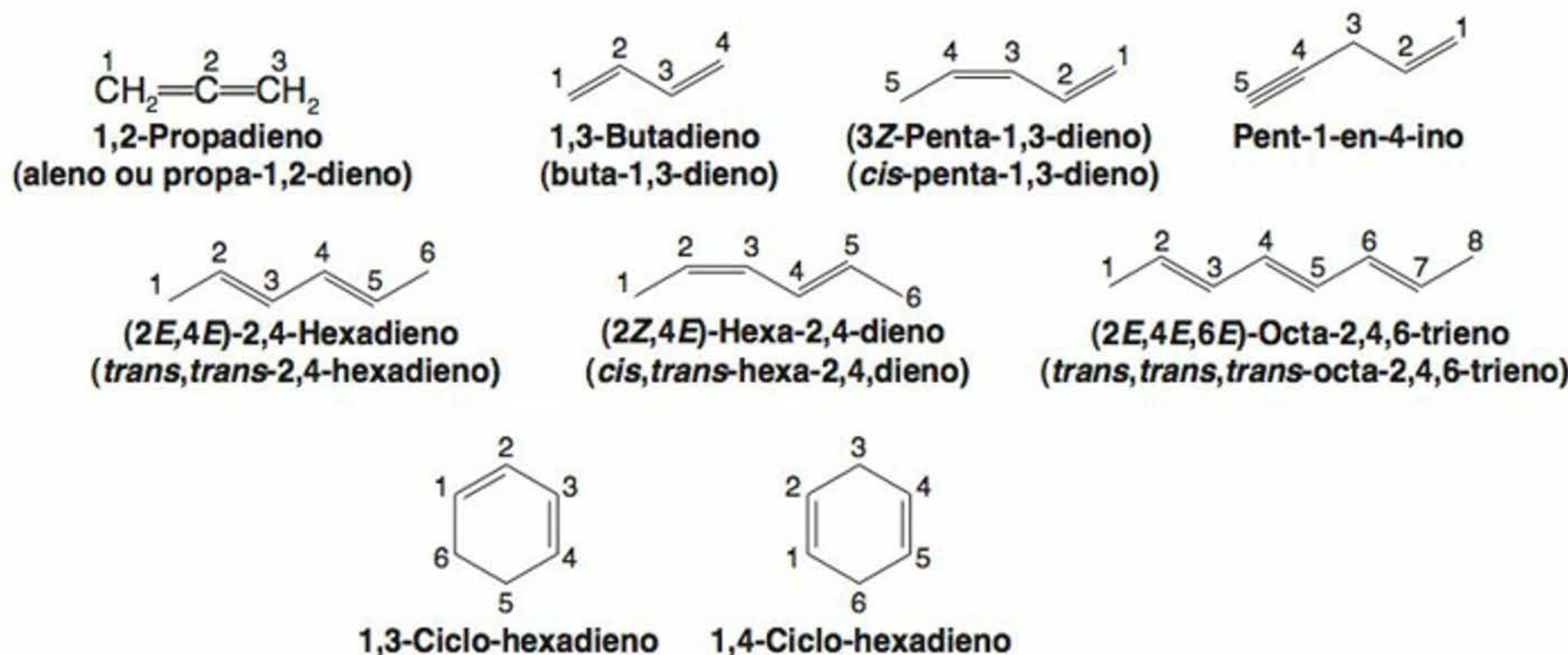
As formas enol (um alqu*eno* alcoólico) e ceto (uma *cet*ona) do C_2H_4O, vistas a seguir, diferem quanto às posições de seus elétrons, mas não são estruturas de ressonância. Explique por que elas não são estruturas de ressonância.



13.6 Alcadienos e Hidrocarbonetos Poli-insaturados

Conhecem-se muitos hidrocarbonetos que contêm mais de uma ligação dupla ou tripla. Um hidrocarboneto que contém duas ligações duplas é chamado de **alcadieno**; um que contém três ligações duplas é chamado de **alcatrieno**, e assim por diante. Coloquialmente, frequentemente nos referimos a esses compostos simplesmente como "dienos" ou "trienos". Um hidrocarboneto com duas ligações triplas é chamado de **alcadiino**, e um hidrocarboneto com uma ligação dupla e uma ligação tripla é chamado de **alquenino**.

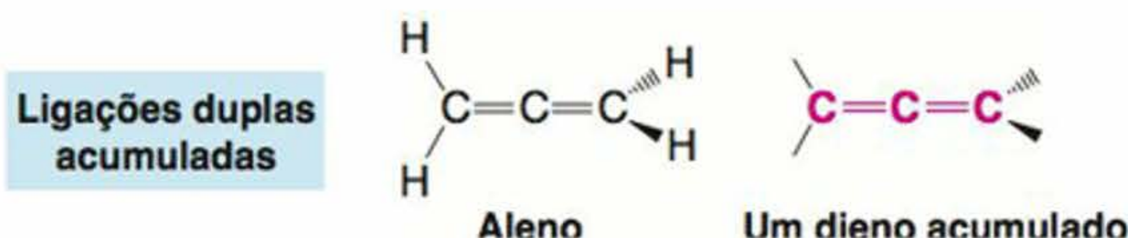
Os seguintes exemplos de hidrocarbonetos poli-insaturados ilustram como os compostos específicos recebem os nomes. Lembre-se de que pelas regras da IUPAC (Seções 4.5 e 4.6) os localizadores numéricos para as ligações duplas e triplas podem ser colocados no início do nome ou imediatamente antes do respectivo sufixo. Forneceremos exemplos dos dois estilos.



As ligações múltiplas dos compostos poli-insaturados são classificadas como **acumuladas, conjugadas** ou **isoladas**.

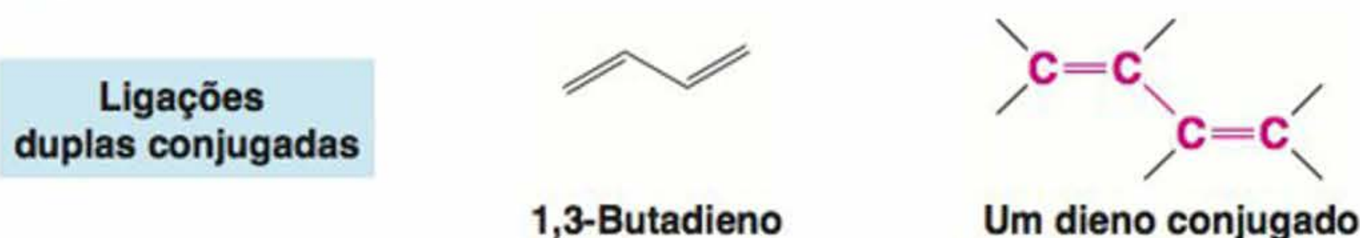
- As ligações duplas de um 1,2-dieno (tal como 1,2-propadieno, também chamado de aleno) são ditas estar **acumuladas** porque um carbono (o carbono central) participa de duas ligações duplas.

Os hidrocarbonetos cujas moléculas contêm ligações duplas acumuladas são chamados de **cumulenos**. O nome **aleno** (Seção 5.18) é também utilizado como um nome de classe para moléculas com duas ligações duplas acumuladas:



Um exemplo de um dieno conjugado é o 1,3-butadieno.

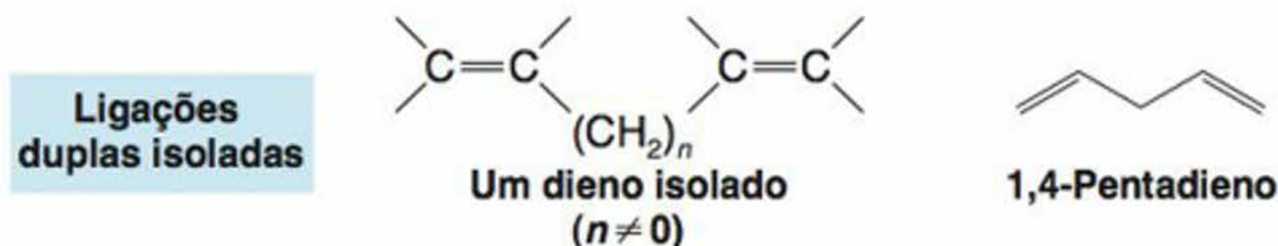
- Nos polienos **conjugados**, as ligações duplas e as ligações simples *alternam-se* ao longo da cadeia:



O (2*E*,4*E*,6*E*)-octa-2,4,6-trieno é um exemplo de um alcatrieno conjugado.

- Se um ou mais átomos de carbono saturados intervêm entre as ligações duplas de um alcadieno, diz-se que as ligações duplas são **isoladas**.

Um exemplo de um dieno isolado é o 1,4-pentadieno:



Problema de Revisão 13.6

(a) Quais os outros compostos na Seção 13.6 que são dienos conjugados?
(b) Quais os outros compostos que são dienos isolados?
(c) Qual o composto que é um enino isolado?

No Capítulo 5, vimos que os dienos acumulados adequadamente substituídos (alenos) dão origem a moléculas quirais. Os dienos acumulados têm tido alguma importância comercial, e as ligações duplas acumuladas são ocasionalmente encontradas em moléculas naturais. Em geral, os dienos acumulados são menos estáveis do que os dienos isolados.

As ligações duplas dos dienos isolados comportam-se exatamente como seu nome sugere — como "enos" isolados. Eles sofrem todas as reações dos alquenos, e exceto pelo fato de serem capazes de reagir duas vezes, seu comportamento é normal. Os dienos conjugados são muito mais interessantes porque descobrimos que suas ligações duplas interagem entre si. Essa interação leva a propriedades e reações inesperadas. Vamos, portanto, considerar a química dos dienos conjugados em detalhes.

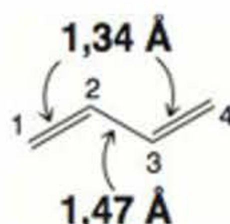
13.7 O 1,3-Butadieno: A Deslocalização de Elétrons

13.7A Comprimentos de Ligação do 1,3-Butadieno

Os comprimentos das ligações carbono–carbono do 1,3–butadieno foram determinados e são mostrados a seguir:



Ligações duplas são mais curtas do que ligações simples



A ligação C1—C2 e a ligação C3—C4 têm (dentro do erro experimental) o mesmo comprimento da ligação dupla carbono–carbono do eteno. A ligação central do 1,3-butadieno (1,47 Å), no entanto, é consideravelmente mais curta do que a ligação simples do etano (1,54 Å).

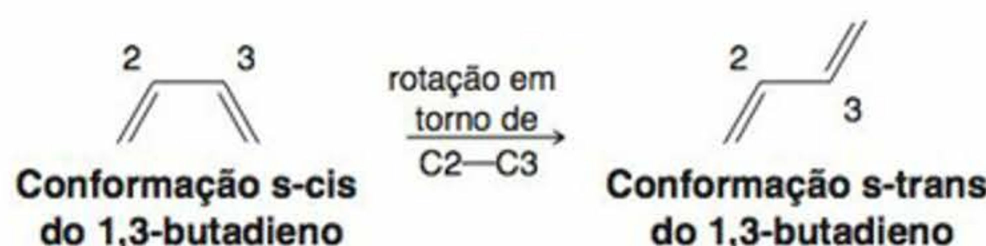
Isso não deve ser uma surpresa. Todos os átomos de carbono do 1,3-butadieno são hibridizados sp^2 e, como resultado, a ligação central do butadieno resulta da sobreposição dos orbitais sp^2. E, como sabemos, uma ligação sigma que é sp^3–sp^3 é *mais longa*. Existe, de fato, uma diminuição uniforme no comprimento das ligações simples carbono–carbono à medida que o estado de hibridização dos átomos ligados varia de sp^3 para sp (Tabela 13.1).

TABELA 13.1 Comprimentos de Ligação Simples Carbono–Carbono e Estado de Hibridização

Composto	Estado de Hibridização	Comprimento de Ligação (Å)
$H_3C—CH_3$	sp^3–sp^3	1,54
$CH_2{=}CH—CH_3$	sp^2–sp^3	1,50
$CH_2{=}CH—CH{=}CH_2$	sp^2–sp^2	1,47
$HC{\equiv}C—CH_3$	sp–sp^3	1,46
$HC{\equiv}C—CH{=}CH_2$	sp–sp^2	1,43
$HC{\equiv}C—C{\equiv}CH$	sp–sp	1,37

13.7B Conformações do 1,3-Butadieno

Existem duas conformações planas possíveis do 1,3-butadieno: as conformações s-cis e s-trans.



Essas não são formas cis e trans verdadeiras, uma vez que as conformações s-cis e s-trans do 1,3-butadieno podem ser interconvertidas através de rotação em torno da ligação simples (por isso o prefixo s). A conformação s-trans é a predominante à temperatura ambiente. Veremos que a conformação s-cis do 1,3-butadieno e de outros alquenos 1,3-conjugados é necessária para a reação de Diels-Alder (Seção 13.11).

Problema Resolvido 13.5

Forneça uma explicação para o fato de que muito mais moléculas do 1,3-butadieno em equilíbrio estão na conformação s-trans.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA A conformação s-cis do 1,3-butadieno é menos estável, e, portanto, menos populada, do que a conformação s-trans porque ela tem interferência estérica entre os átomos de hidrogênio nos carbonos 1 e 4. Não existe interferência dessa espécie na conformação s-trans e, portanto, a conformação s-trans é mais estável e mais populada em equilíbrio.



13.7C Orbitais Moleculares do 1,3-Butadieno

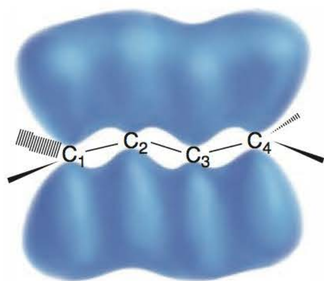


Figura 13.4 Os orbitais p do 1,3-butadieno. (Veja a Fig. 13.5 para as formas dos orbitais moleculares calculados para o 1,3-butadieno.)

Os átomos de carbono centrais do 1,3-butadieno (Fig. 13.4) são próximos o suficiente para que a sobreposição ocorra entre os orbitais *p* do C2 e do C3. Essa sobreposição não é tão grande quanto aquela entre os orbitais do C1 e do C2 (ou daquelas do C3 e do C4). Entretanto, a sobreposição de orbital C2–C3 fornece ao átomo central o caráter parcial de ligação dupla e permite que os quatro elétrons π do 1,3-butadieno estejam deslocalizados sobre todos os quatro átomos.

A Fig. 13.5 mostra como os quatro orbitais *p* do 1,3-butadieno se combinam para formar um conjunto de quatro orbitais moleculares π.

- Dois dos orbitais moleculares π do 1,3-butadieno são orbitais moleculares ligantes. No estado fundamental, esses orbitais acomodam os quatro elétrons π com dois elétrons emparelhados em cada um.
- Os outros dois orbitais moleculares π são orbitais moleculares antiligantes. No estado fundamental, esses orbitais estão desocupados.

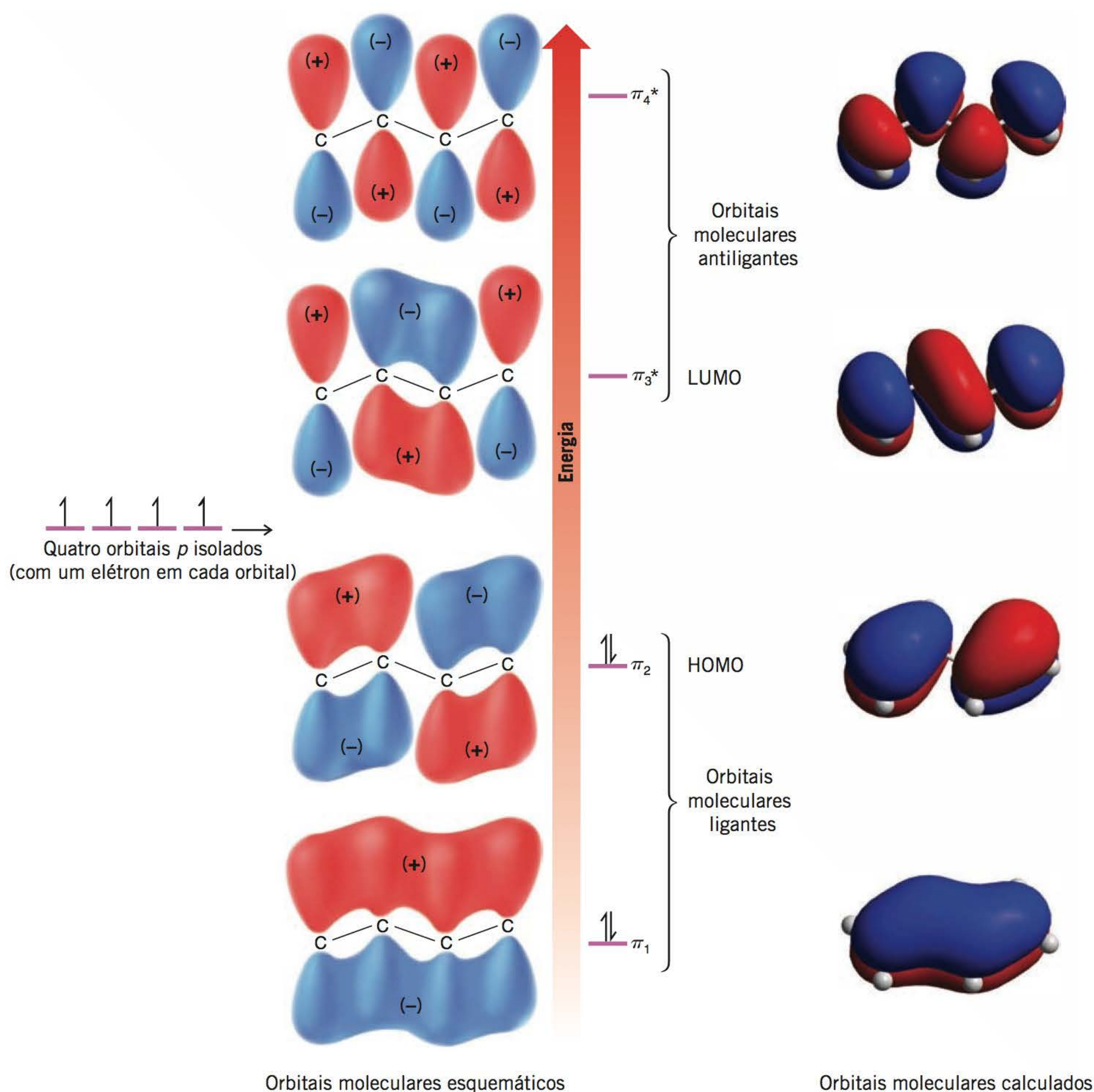


Figura 13.5 Formação de orbitais moleculares π do 1,3-butadieno a partir de quatro orbitais p isolados. As formas dos orbitais moleculares para o 1,3-butadieno calculados usando-se os princípios da mecânica quântica são mostrados ao lado dos orbitais esquemáticos.



Um elétron pode ser excitado a partir do orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) para o orbital molecular vazio de mais baixa energia (LUMO) quando o 1,3-butadieno absorve luz com comprimento de onda de 217 nm. (Estudaremos a absorção de luz por moléculas insaturadas na Seção 13.9.)

- A ligação deslocalizada que acabamos de descrever para o 1,3-butadieno é característica de todos os polienos conjugados.

13.8 A Estabilidade dos Dienos Conjugados

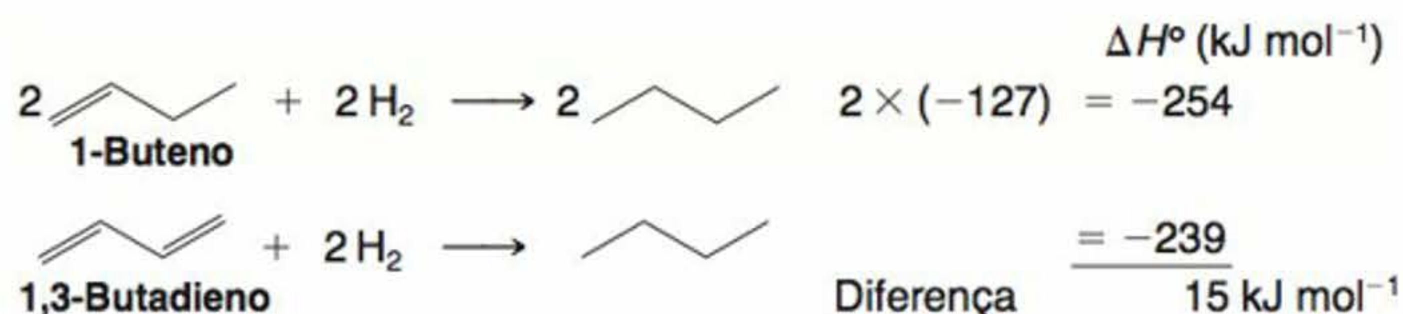
- Os alcadienos conjugados são termodinamicamente mais estáveis do que os alcadienos isoméricos isolados.

Os dois exemplos dessa estabilidade extra dos dienos conjugados podem ser vistos em uma análise dos calores de hidrogenação fornecida na Tabela 13.2.

TABELA 13.2 Calores de Hidrogenação de Alquenos e Alcadienos

Composto	H_2 (mol)	$\Delta H°$ (kJ mol^{-1})
1-Buteno	1	−127
1-Penteno	1	−126
trans-2-Penteno	1	−115
1,3-Butadieno	2	−239
trans-1,3-Pentadieno	2	−226
1,4-Pentadieno	2	−254
1,5-Hexadieno	2	−253

Por si só, o 1,3-butadieno não pode ser comparado diretamente com um dieno isolado de mesmo comprimento de cadeia. Entretanto, uma comparação pode ser feita entre o calor de hidrogenação do 1,3-butadieno e aquele obtido quando dois equivalentes molares do 1-buteno são hidrogenados:



Uma vez que o 1-buteno tem uma ligação dupla monossubstituída semelhante àquelas no 1,3-butadieno, poderíamos esperar que a hidrogenação do 1,3-butadieno liberasse a mesma quantidade de calor (254 kJ mol^{-1}) que dois equivalentes molares do 1-buteno. Entretanto, descobrimos que o 1,3-butadieno libera apenas 239 kJ mol^{-1}, 15 kJ mol^{-1} *a menos* que o esperado. Consequentemente, concluímos que a conjugação fornece alguma estabilidade extra ao sistema conjugado (Fig. 13.6).

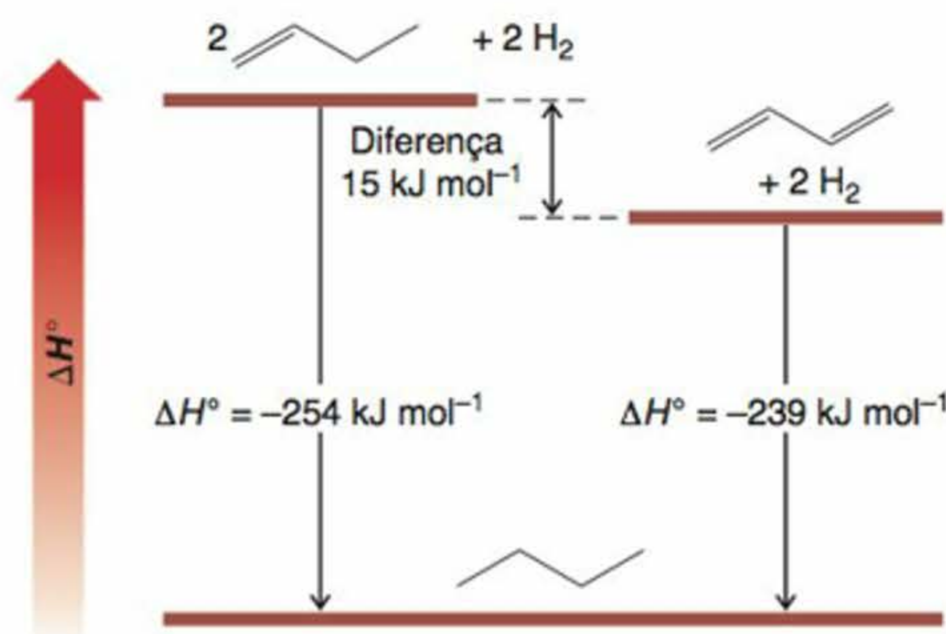
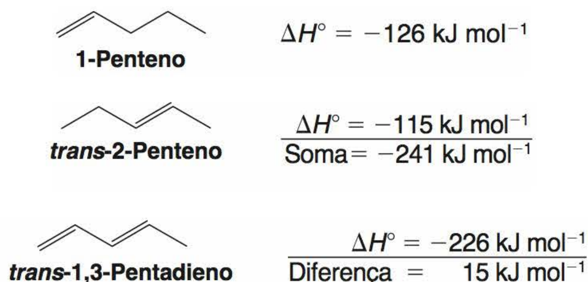


Figura 13.6 Calores de hidrogenação de 2 mol de 1-buteno e 1 mol de 1,3-butadieno.

Uma avaliação da estabilização que a conjugação fornece ao *trans*-1,3-pentadieno pode ser feita através da comparação do calor de hidrogenação do *trans*-1,3-pentadieno com a soma dos calores de hidrogenação do 1-penteno e do *trans*-2-penteno. Dessa maneira estamos comparando ligações duplas de tipos comparáveis:



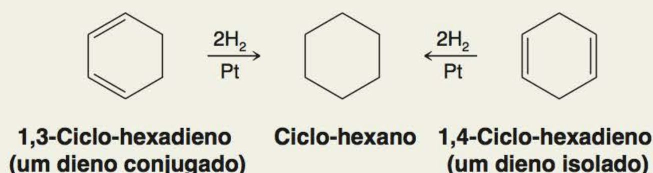
Vemos, a partir desses cálculos, que a conjugação fornece ao *trans*-1,3-pentadieno uma estabilidade extra de 15 kJ mol^{-1}, um valor equivalente, com dois algarismos significativos, àquele que obtivemos para o 1,3-butadieno (15 kJ mol^{-1}).

Quando cálculos semelhantes a esses são realizados para outros dienos conjugados, resultados similares são obtidos; *descobre-se que os dienos conjugados são mais estáveis que os dienos isolados*. A questão, então, é esta: qual é a fonte da estabilidade extra associada com os dienos conjugados? Existem dois fatores que contribuem. A estabilidade extra dos dienos conjugados surge, em parte, da ligação central mais forte que eles possuem e, em parte, da deslocalização adicional dos elétrons π que ocorre nos dienos conjugados.

Problema Resolvido 13.6

Que dieno você esperaria que fosse mais estável: 1,3-ciclo-hexadieno ou 1,4-hexadieno? Por quê? Que experimento você realizaria para confirmar sua resposta?

ESTRATÉGIA E RESPOSTA O 1,3-ciclo-hexadieno é conjugado e por isso espera-se que ele seja mais estável. Poderíamos determinar os calores de hidrogenação dos dois compostos e como a hidrogenação de cada um dos compostos leva ao mesmo produto, o dieno com o menor calor de hidrogenação seria aquele mais estável.



13.9 *Espectroscopia no Ultravioleta–Visível*

A estabilidade extra dos dienos conjugados quando comparados aos dienos não conjugados correspondentes pode também ser vista nos dados de **espectroscopia no ultravioleta–visível (UV–Vis)**. Quando a radiação eletromagnética nas regiões do UV e do visível passa através de um composto contendo ligações múltiplas, uma parte da radiação geralmente é absorvida pelo composto. A quantidade exata da radiação que é absorvida depende do comprimento de onda da radiação e da estrutura do composto.

- A absorção da radiação na espectroscopia no UV–Vis é causada pela transferência da energia do feixe de radiação para os elétrons que podem ser excitados para orbitais de energia mais elevada.

Na Seção 13.9C, voltaremos a abordar especificamente como os dados de espectroscopia no UV–Vis demonstram a estabilidade adicional dos dienos conjugados. Primeiramente, na Seção 13.9A revisaremos brevemente as propriedades da radiação eletromagnética e, então, na Seção 13.9B examinaremos como são obtidos dados a partir de um espectrofotômetro de UV–Vis.

13.9A O Espectro Eletromagnético

De acordo com a mecânica quântica, a radiação eletromagnética tem uma natureza dual e aparentemente contraditória.

- A radiação eletromagnética pode ser descrita como uma onda ocorrendo simultaneamente em campos elétrico e magnético. Ela pode também ser descrita como se ela consistisse em partículas chamadas de quanta ou fótons.

Diferentes experimentos revelam esses dois aspectos diferentes da radiação eletromagnética. Eles não são vistos juntos no mesmo experimento.

- Uma onda é geralmente descrita em termos do seu **comprimento de onda** (λ) ou de sua **frequência** (ν).

Uma onda simples é mostrada na Fig. 13.7. A distância entre as cristas (ou depressões) consecutivas é o comprimento de onda. O número de ciclos completos da onda que passa em um determinado ponto a cada segundo, à medida que a onda se move através do espaço, é chamado de *frequência* e é medida em ciclos por segundo (cps), ou **hertz (Hz)**.*

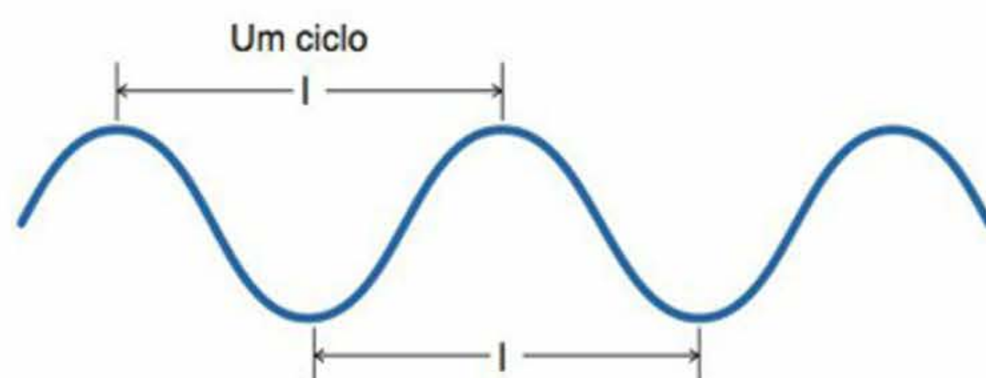


Figura 13.7 Uma onda simples e seu comprimento de onda, λ.

Toda radiação eletromagnética desloca-se através do vácuo com a mesma velocidade. Essa velocidade (c), chamada de velocidade da luz, é $2{,}99792458 \times 10^8$ m s^{-1} e está relacionada ao comprimento de onda e à frequência como $c = \lambda\nu$. Os comprimentos de onda da radiação eletromagnética são expressos em metros (m), milímetros (1 mm = 10^{-3} m), micrômetros (1 μm = 10^{-6} m) ou nanômetros (1 nm = 10^{-9} m). [Um termo mais antigo para o micrômetro é *mícron* (abreviado μ) e um termo antigo para nanômetro é o *milimícron*.]

A energia de um quantum de energia eletromagnética está diretamente relacionada com a sua frequência:

$$E = h\nu$$

onde h = constante de Planck, $6{,}63 \times 10^{-34}$ J s
ν = frequência (Hz)

Quanto maior a frequência (ν) da radiação, maior é a sua energia.

Os raios X, por exemplo, têm muito mais energia do que os raios de luz visível. As frequências dos raios X são da ordem de 10^{19} Hz, enquanto as da luz visível são da ordem de 10^{15} Hz.

Uma vez que $\nu = c/\lambda$, a energia da radiação eletromagnética é inversamente proporcional ao seu comprimento de onda:

$$E = \frac{hc}{\lambda}$$

onde c = velocidade da luz

Quanto menor o comprimento de onda (λ) da radiação, maior é a sua energia.

---

*O termo hertz (em homenagem ao físico alemão H. R. Hertz), abreviado Hz, é utilizado no lugar do termo mais antigo *ciclos por segundo* (cps). A frequência da radiação eletromagnética também é algumas vezes expressa em *número de onda*, isto é o número de ondas por centímetro.

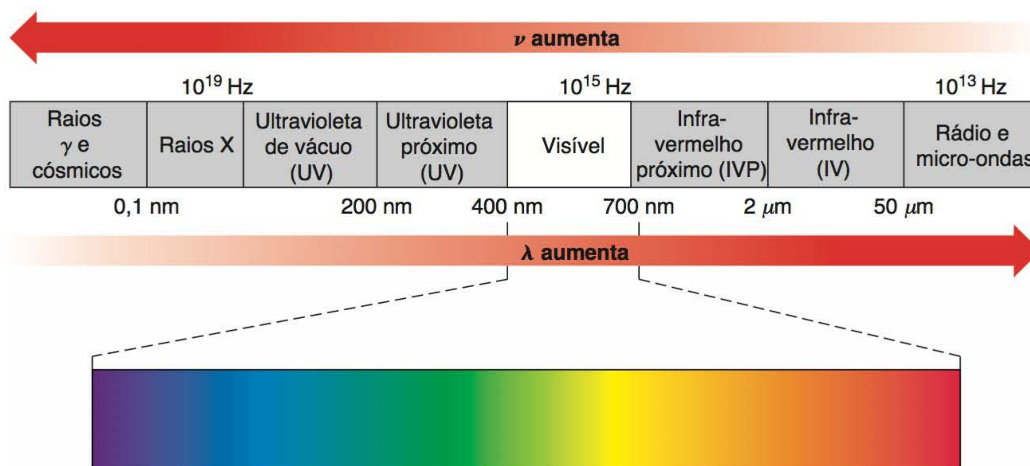


Figura 13.8 O espectro eletromagnético.

Os raios X têm comprimentos de onda na ordem de 0,1 nm e são muito energéticos, enquanto a luz visível tem comprimentos de onda entre 400 e 750 nm e tem, portanto, uma emergia menor do que os raios X.†

Pode ser útil apontar, também, que para a luz visível os comprimentos de onda (e, consequentemente, as frequências) estão relacionados com o que percebemos como cores. A luz que chamamos de luz vermelha tem um comprimento de onda de aproximadamente 650 nm. A luz que chamamos de luz violeta tem um comprimento de onda de aproximadamente 400 nm. Todas as outras cores do espectro visível (o arco-íris) localizam-se entre esses comprimentos de onda.

As diferentes regiões do **espectro eletromagnético** são mostradas na Fig. 13.8. Aproximadamente cada parte do espectro eletromagnético, a partir da região de raios X até a região de micro-ondas e ondas de rádio, tem sido utilizada para elucidar as estruturas de átomos e moléculas. Apesar de as técnicas diferirem de acordo com a parte do espectro eletromagnético no qual estamos trabalhando, existe uma consistência e uma unidade de princípios básicos.

13.9B Espectrofotômetros UV–Vis

- Um espectrofotômetro de UV–Vis (Fig. 13.9) mede a quantidade de luz absorvida por uma amostra em cada comprimento de onda das regiões do UV e do visível do espectro eletromagnético.

As energias das radiações no UV e no visível são maiores (comprimentos de onda menores) do que a radiação no infravermelho (utilizada na espectroscopia no IV) e do que a radiação de radiofrequência (utilizada no RMN), mas não são tão energéticas quanto os raios X (Fig. 13.8).

Em um espectrômetro de UV–Vis padrão (Fig. 13.9), um feixe de luz é dividido; uma metade do feixe (o feixe da amostra) é dirigida através de uma célula transparente contendo uma solução do composto sendo analisado, e a outra metade (o feixe de referência) é dirigida através de uma célula idêntica que não contém o composto, mas contém o solvente. Os solventes são escolhidos para serem transparentes na região do espectro que está sendo utilizada para análise. O instrumento é desenvolvido de tal forma que ele possa fazer uma comparação entre as intensidades dos dois feixes à medida que ele varre a região de

†Uma fórmula conveniente que relaciona o comprimento de onda (em nm) com a energia da radiação eletromagnética é a seguinte:

$$E \text{ (em kJ mol}^{-1}) = \frac{1{,}20 \times 10^{-9} \text{ kJ mol}^{-1}}{\text{comprimento de onda em nanômetros}}$$

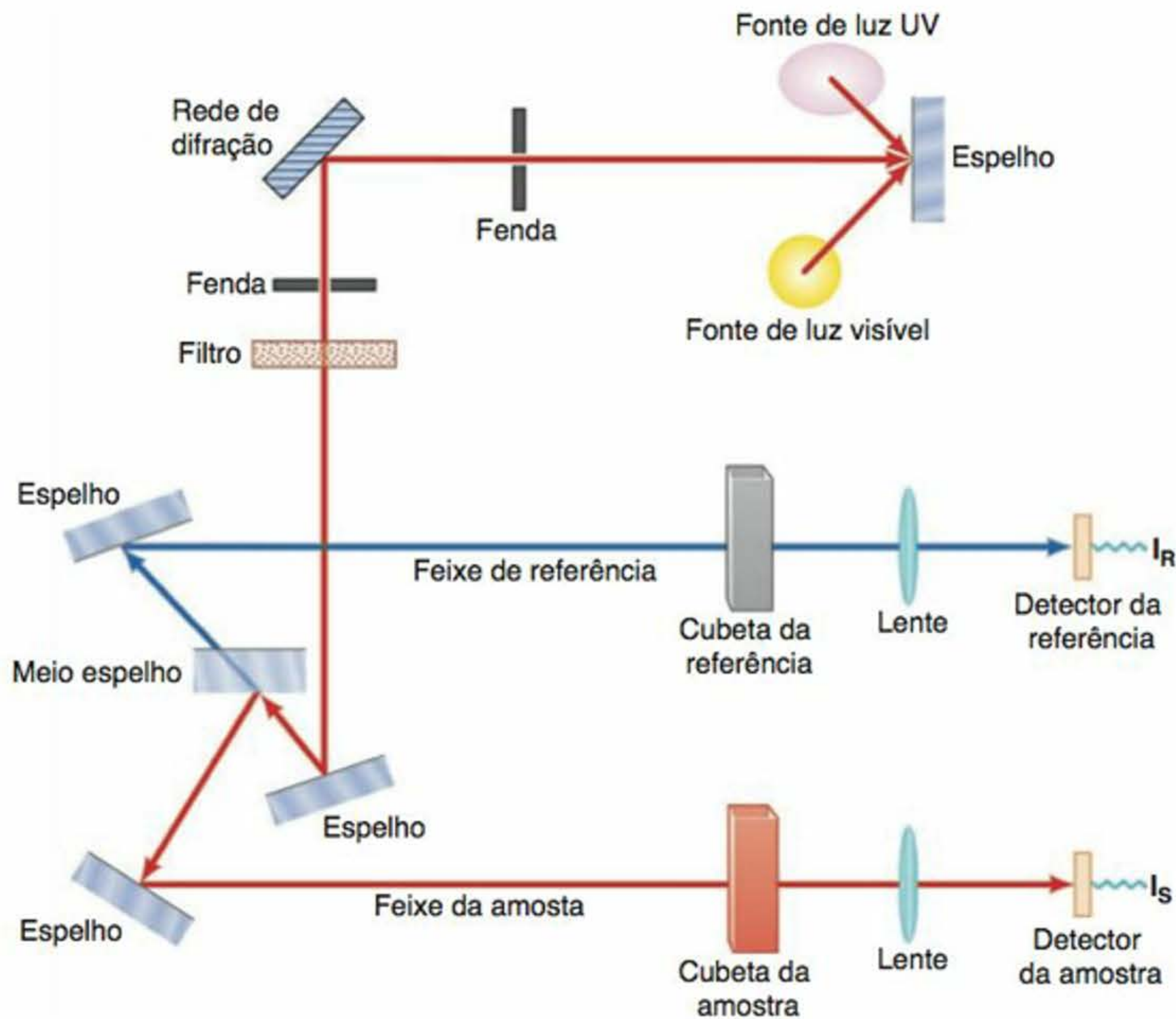


Figura 13.9 Um diagrama de um espectrofotômetro UV–V. (Cortesia de William Reusch, www.cem.msu.edu/~reusch. © 1999)

comprimentos de onda desejada. Se o composto absorve luz em um comprimento de onda em particular, a intensidade do feixe da amostra (I_S) será menor do que aquela do feixe de referência (I_R). A absorbância em um determinado comprimento de onda é definida pela equação $A_\lambda = \log(I_R/I_S)$.

- Dados provenientes de um espectrofotômetro são apresentados como um **espectro de absorção**, que é um gráfico do comprimento de onda (λ) contra a absorbância (A) em cada comprimento de onda na região espectral de interesse.

(Em espectrofotômetros UV–Vis de rede de diodo, a absorção de todos os comprimentos de onda de luz na região de análise é medida simultaneamente por uma rede de fotodiodos. Primeiramente, a absorção do solvente é medida em todos os comprimentos de onda de interesse e, então, a absorção da amostra é registrada na mesma faixa. Os dados do solvente são subtraídos eletronicamente dos dados da amostra. A diferença é, então, mostrada como o espectro de absorção da amostra.)

Um espectro de absorção típico no UV do 2,5-dimetil-2,4-hexadieno pode ser visto na Fig. 13.10. Ele mostra uma banda de absorção larga na região entre 210 e 260 nm, com a absorção máxima em 242,5 nm.

- O comprimento de onda que corresponde ao máximo de absorção em um dado espectro geralmente é relatado na literatura de química como $\lambda_{máx}$.

Além de relatar o comprimento de onda da absorção máxima ($\lambda_{máx}$), os químicos frequentemente relatam outra grandeza chamada de absortividade molar, ε. (Na literatura mais antiga, a absortividade molar, ε, é frequentemente chamada de coeficiente de extinção molar.)

- A **absortividade molar** (ε, em unidades de M^{-1} cm^{-1}) indica a intensidade da absorbância de uma amostra em um dado comprimento de onda. Ela é uma constante de proporcionalidade que relaciona a absorbância com a concentração molar da amostra (M) e com comprimento do caminho (l) (em cm) do feixe de luz através da amostra.

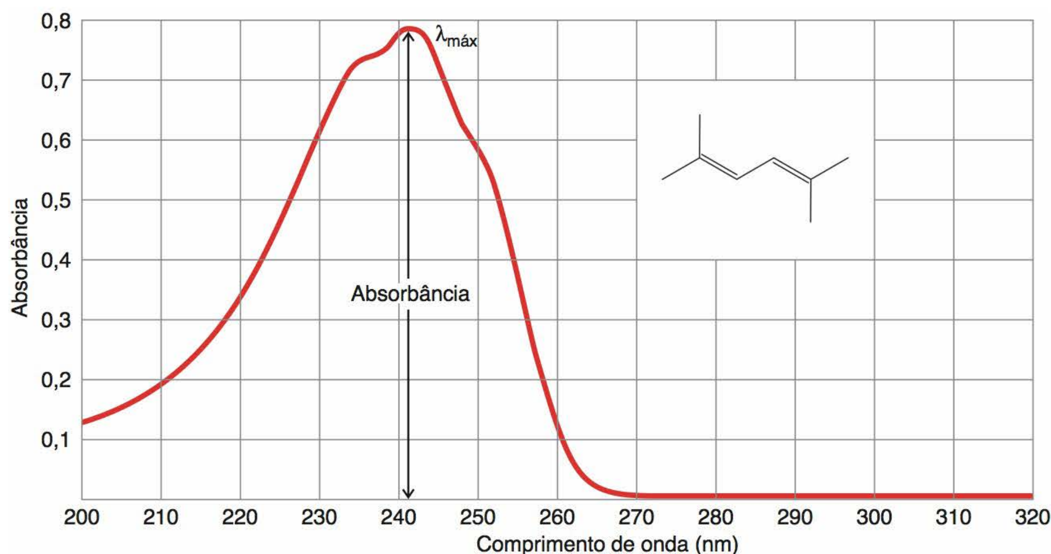


Figura 13.10 O espectro de absorção no UV do 2,5-dimetil-2,4-hexadieno em metanol em uma concentração de $5{,}95 \times 10^{-5}$ *M* em uma célula de 1,00 cm. ©Bio-Rad Laboratories, Inc. Informatics Division, Sadtler Software & Databases (1960–2006). Todos os direitos reservados. A permissão para publicação dos Espectros da Sadtler neste livro foi concedida por Bio-Rad Laboratories, Inc. Informatics Division.

- A equação que relaciona a absorbância (A) com a concentração (C) e com comprimento do caminho (l) através da absortividade molar (ε) é chamada de **lei de Beer**.

$$A = \varepsilon \times C \times l \quad \text{ou} \quad \varepsilon = \frac{A}{C \times l}$$ **Lei de Beer**

Para o 2,5-dimetil-2,4-hexadieno dissolvido em metanol, a absortividade molar no comprimento de onda da absorbância máxima (242,5 nm) é 13.100 M^{-1} cm^{-1}. Na literatura química isso seria relatado como

2,5-Dimetil-2,4-hexadieno, $\lambda_{\text{máx}}^{\text{metanol}}$ 242,5 nm (ε = 13.100)

13.9C Absorção Máxima para Dienos Não Conjugados e Conjugados

Como observamos anteriormente, quando os compostos absorvem luz nas regiões do UV e do visível, os elétrons são excitados dos níveis de energia mais baixos para os níveis mais altos. Por essa razão, os espectros no UV e no visível geralmente são chamados de **espectros eletrônicos**. O espectro de absorção do 2,5-dimetil-2,4-hexadieno é um espectro eletrônico típico porque a banda (ou pico) de absorção é muito larga. A maioria das bandas de absorção na região do visível e do UV é larga porque cada nível de energia eletrônica tem associado a ele níveis vibracionais e rotacionais. Assim, as transições eletrônicas podem ocorrer a partir de qualquer dos vários estados vibracionais e rotacionais de um nível eletrônico para quaisquer dos vários estados vibracionais e rotacionais de um nível mais alto.

- Os alquenos e dienos não conjugados geralmente têm absorção máxima ($\lambda_{\text{máx}}$) abaixo de 200 nm.

O eteno, por exemplo, fornece uma absorção máxima em 171 nm; o 1,4-pentadieno fornece uma absorção máxima em 178 nm. Essas absorções ocorrem em comprimentos de onda que estão fora da faixa de operação da maioria dos espectrômetros de ultravioleta–visível porque ocorrem onde o oxigênio do ar também absorve. Técnicas especiais sem ar têm que ser empregadas para medi-las.

Dica Útil

Evidência espectroscópica no UV–visível de sistemas de elétrons π conjugados.

- Os compostos cujas moléculas contêm ligações múltiplas *conjugadas* têm absorção máxima ($\lambda_{\text{máx}}$) em comprimentos de onda maiores do que 200 nm.



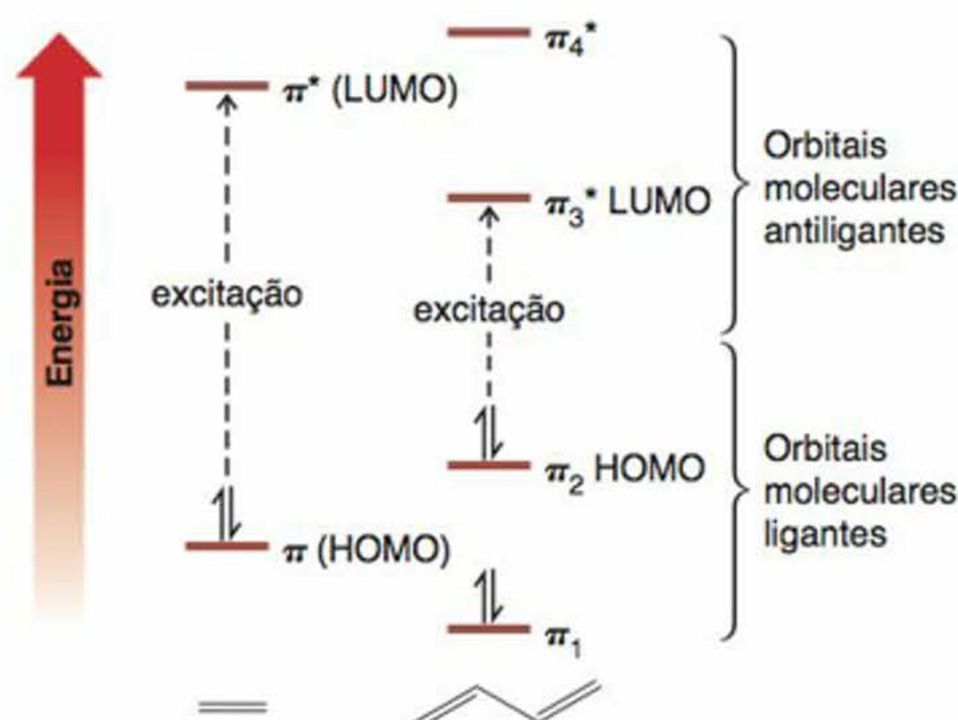


Figura 13.11 As energias relativas dos orbitais moleculares π do eteno e do 1,3-butadieno (Seção 13.7C).

O 1,3-butadieno, por exemplo, absorve em 217 nm. Essa absorção em comprimento de onda maior dos dienos conjugados é consequência direta da conjugação.

Podemos entender como a conjugação de ligações múltiplas produz absorção de luz em comprimentos de onda maiores se examinarmos a Fig. 13.11.

- Quando uma molécula absorve luz em seu maior comprimento de onda, um elétron é excitado do seu **orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO)** para o seu **orbital molecular vazio de mais baixa energia (LUMO)**.
- Para a maioria dos alquenos e alcadienos o HOMO é um orbital π ligante e o LUMO é um orbital π^* antiligante.

O comprimento de onda da absorção máxima é determinado pela diferença da energia entre esses dois níveis. A diferença de energia entre o HOMO e o LUMO do eteno é maior do que a diferença entre os orbitais correspondentes do 1,3-butadieno. Portanto, a excitação eletrônica $\pi \longrightarrow \pi^*$ do eteno requer absorção de luz de energia maior (menor comprimento de onda) do que a correspondente à excitação $\pi_2 \longrightarrow \pi_3^*$ no 1,3-butadieno. A diferença de energia entre os HOMO e os LUMO dos dois compostos é refletida em seus espectros de absorção. O eteno tem seu $\lambda_{máx}$ em 171 nm; o 1,3-butadieno tem um $\lambda_{máx}$ em 217 nm.

A diferença menor entre o HOMO e o LUMO no 1,3-butadieno resulta da conjugação das ligações duplas. Cálculos de orbital molecular indicam que uma diferença muito maior deve ocorrer em alcadienos isolados. Isso é comprovado experimentalmente. Os alcadienos isolados fornecem espectros de absorção similares àqueles dos alquenos. Seus $\lambda_{máx}$ têm valores menores, geralmente abaixo de 200 nm. Como mencionamos, o 1,4-pentadieno tem seu $\lambda_{máx}$ em 178 nm.

Os alcatrienos conjugados absorvem em comprimentos de onda maiores do que os alcadienos conjugados, e isso também pode ser explicado por cálculos de orbital molecular. A diferença de energia entre o HOMO e o LUMO de um alcatrieno é até menor do que a de um alcadieno.

- Em geral, *quanto maior o número de ligações múltiplas conjugadas em uma molécula, maior será seu* $\lambda_{máx}$.



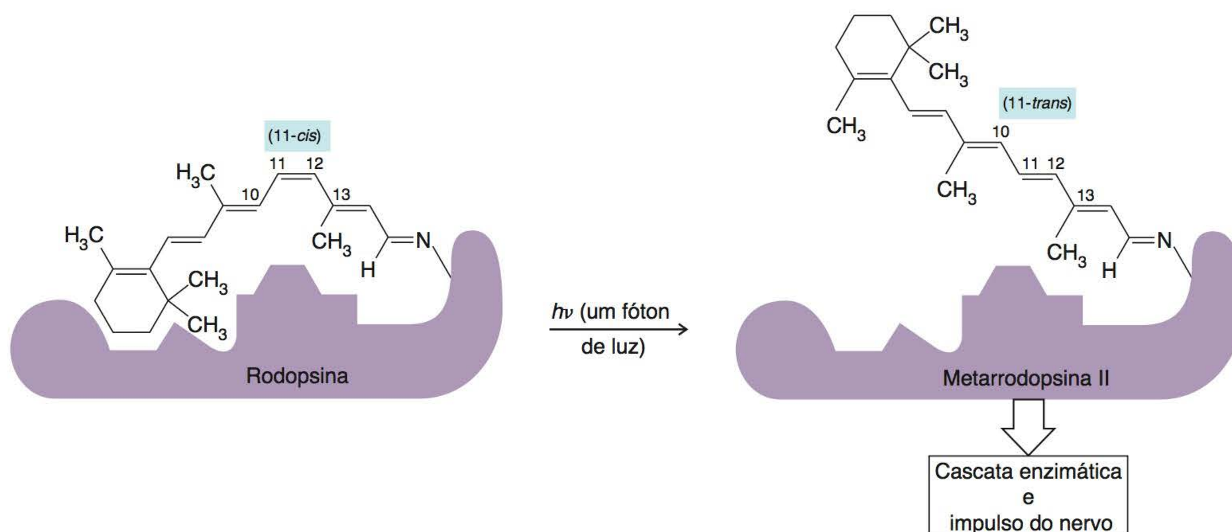
A QUÍMICA DE ...

A Fotoquímica da Visão

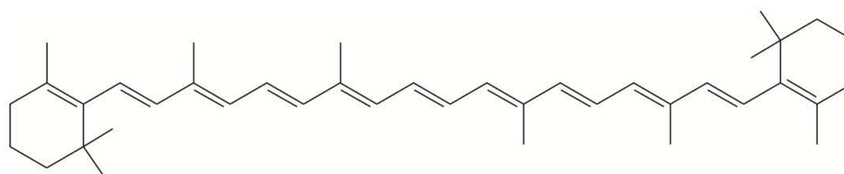
As variações químicas que ocorrem quando a luz atinge a retina do olho envolvem vários dos fenômenos que temos estudado. Dois fenômenos em particular são centrais para um entendimento do processo de visão no nível molecular: a absorção da luz por polienos conjugados e a interconversão de isômeros cis–trans. O polieno conjugado, derivado de um composto chamado de retinal, é uma parte de uma molécula chamada de rodopsina.

Quando a rodopsina absorve um fóton de luz, o cromóforo 11-*cis*-retinal isomeriza-se para a forma all-trans, fazendo

com que o anel ciclo-hexeno do cromóforo gire para uma orientação diferente. O primeiro fotoproduto é um intermediário chamado de batorrodopsina, que, através de uma série de etapas, transforma-se na metarrodopsina II, vista a seguir. Acredita-se que o reposicionamento do anel do ciclo-hexeno retinal, através da isomerização do 11-cis para a forma all-trans, provoque mudanças conformacionais adicionais na proteína que finalmente inicia uma cascata de reações enzimáticas e na transmissão de um sinal neurológico para o cérebro.

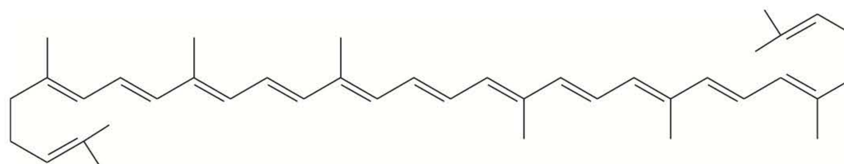


Os polienos com oito ou mais ligações duplas conjugadas absorvem luz na região do visível do espectro. Por exemplo, o β-caroteno, um precursor da vitamina A e um composto que fornece a cor alaranjada às cenouras, tem 11 ligações duplas conjugadas; o β-caroteno tem uma absorção máxima em 497 nm, bem na região do visível. A luz de 497 nm tem uma cor azul-esverdeada; essa é a luz que é absorvida pelo β-caroteno. Percebemos a cor complementar do azul-esverdeado, que é o laranja-avermelhado.



β-Caroteno

O licopeno, um composto parcialmente responsável pela cor vermelha dos tomates, também tem 11 ligações duplas conjugadas. O licopeno tem uma absorção máxima em 505 nm, onde ele absorve intensamente. (Aproximadamente 0,02 g de licopeno podem ser isolados de 1 kg de tomates maduros frescos.)

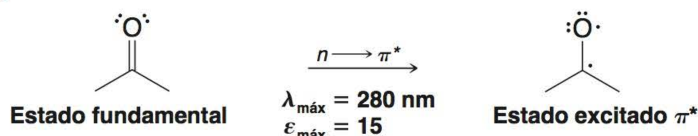


Licopeno

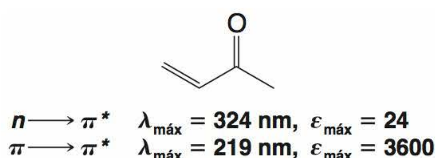
A Tabela 13.3 fornece os valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para vários compostos insaturados.

Os compostos com ligações duplas carbono–oxigênio também absorvem luz na região do UV. A acetona, por exemplo, tem um pico de absorção largo em 280 nm que corresponde à excitação de um elétron de um dos pares não compartilhados (um elétron não ligante ou elétron "*n*") para o orbital π* da ligação dupla carbono–oxigênio:

Acetona



Os compostos nos quais a ligação dupla carbono–oxigênio está conjugada com uma ligação dupla carbono–carbono têm absorção máxima correspondendo às excitações $n \longrightarrow \pi^*$ e $\pi \longrightarrow \pi^*$. A absorção máxima $n \longrightarrow \pi^*$ ocorre em comprimentos de onda mais longos, mas é muito mais fraca [isto é, têm menores valores de absortividade molar (ε)]:



13.9D Usos Analíticos da Espectroscopia UV–Vis

A espectroscopia UV–Vis pode ser utilizada na elucidação de estrutura de moléculas orgânicas para indicar se a conjugação está presente em uma determinada amostra. Apesar de a conjugação em uma molécula poder ser indicada através de dados de espectroscopia no IV, de RMN ou de espectrometria de massas, a análise por espectroscopia no UV–Vis pode fornecer informações confirmativas.

TABLE 13.3 Comprimento de Onda Correspondente à Absorção Máxima de Hidrocarbonetos Insaturados

Composto	Estrutura	$\lambda_{máx}$ (nm)	$\varepsilon_{máx}$ (M^{-1} cm^{-1})
Eteno	$CH_2{=}CH_2$	171	15.530
trans-3-Hexeno		184	10.000
Ciclo-hexeno		182	7.600
1-Octeno		177	12.600
1-Octino		185	2.000
1,3-Butadieno		217	21.000
cis-1,3-Pentadieno		223	22.600
trans-1,3-Pentadieno		223,5	23.000
But-1-en-3-ino		228	7.800
1,4-Pentadieno		178	17.000
1,3-Ciclopentadieno		239	3.400
1,3-Ciclo-hexadieno		256	8.000
trans-1,3,5-Hexatrieno		274	50.000

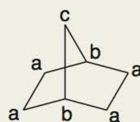
Entretanto, uma utilização mais difundida da espectroscopia no UV–Vis está relacionada com a determinação da concentração de uma amostra desconhecida. Como mencionamos na Seção 13.9B, a relação $A = \varepsilon Cl$ indica que a quantidade de absorção por uma amostra em um determinado comprimento de onda depende da sua concentração. Essa relação é normalmente linear em uma faixa de concentrações apropriadas para análise. Para determinar a concentração desconhecida de uma amostra, traçamos um gráfico de absorbância contra concentração para um conjunto de padrões de concentrações conhecidas. O comprimento de onda utilizado para a análise geralmente é o $\lambda_{máx}$ da amostra. A concentração da amostra é obtida medindo-se a sua absorbância e determinando-se o valor correspondente da concentração a partir do gráfico de concentrações conhecidas. A análise quantitativa utilizando-se espectroscopia no UV-Vis é rotineiramente empregada em estudos bioquímicos para medir as velocidades de reações enzimáticas. A concentração de uma espécie envolvida na reação (como relacionada à sua absorvância UV–Vis) é colocada no gráfico contra o tempo para determinar a velocidade de reação. A espectroscopia no UV–Vis é também utilizada em química ambiental para determinar a concentração de vários íons metálicos (algumas vezes envolvendo espectros de absorção de complexos orgânicos com o metal) e como um método de detecção em cromatografia líquida de alta performance (HPLC).

Problema Resolvido 13.7

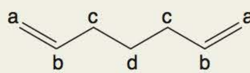
Dois compostos, **A** e **B**, têm a mesma fórmula molecular, C_7H_{12}. O composto **A** não mostra absorção na região do UV–visível e mostra somente três sinais no seu espectro de RMN de ^{13}C. O composto **B** mostra na região UV–visível um pico na região de 180 nm e seu espectro de RMN de ^{13}C exibe quatro sinais. Além disso, os dados de RMN de ^{13}C/DEPT para o composto **B** mostram que nenhum de seus átomos é um grupo metila. Na hidrogenação catalítica com excesso de hidrogênio, **B** é convertido em heptano. Proponha estruturas para **A** e **B**.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA Com base na fórmula molecular observa-se que ambos os compostos têm um índice de deficiência de hidrogênio (Seção 4.17) igual a 2. Portanto, somente com base nisso, dizemos que cada composto contém duas ligações duplas, um anel e uma ligação dupla, dois anéis ou uma ligação tripla. Considere **A** primeiro. O fato de que **A** não absorve na região UV–visível sugere que ele não tem ligações duplas; portanto, tem que conter dois anéis. Um composto com dois anéis que daria somente três sinais em seu espectro de ^{13}C é o biciclo[2,2,1]heptano (pois ele tem somente três tipos distintos de átomos de carbono).

Considere agora **B**. O fato de que **B** é convertido a heptano na hidrogenação catalítica, sugere que **B** é um heptadieno ou um heptino com um cadeia não ramificada. A absorção UV–visível na região de 180 nm sugere que **B** não contém ligações π conjugadas. Como os dados de ^{13}C/DEPT para **B** mostram a ausência de grupos metila e somente quatro sinais de ^{13}C no total, **B** tem que ser o 1,6-hexadieno.



A
Biciclo[2,2,1]heptano (três sinais de ^{13}C)

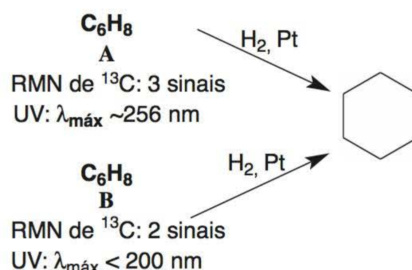


B
1,6-Hexadieno (quatro sinais de ^{13}C, todavia nenhum deles vem de um grupo metila)

Problema de Revisão 13.7

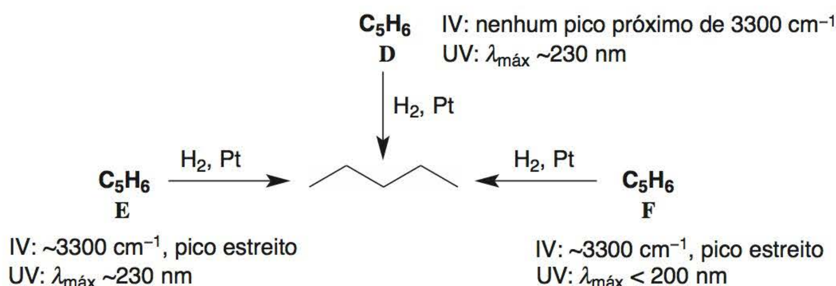
Dois compostos, **A** e **B**, têm a mesma fórmula molecular, C_6H_8. Na presença de um catalisador de platina, tanto **A** como **B** reagem com dois equivalentes molares de hidrogênio e produzem ciclo-hexano. O composto **A** mostra três sinais desacoplados na sua larga banda no espectro de RMN de ^{13}C. O composto **B** mostra somente dois sinais de RMN de ^{13}C. O composto **A** mostra um máximo de absorção em 256 nm, enquanto **B** não mostra máximo de absorção em comprimentos de onda maiores do que 200 nm. Quais são as estruturas de **A** e **B**?





Problema de Revisão 13.8

Proponha estruturas para **D**, **E** e **F**.

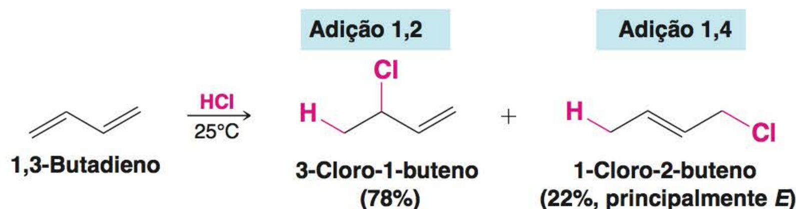


13.10 Ataque Eletrofílico sobre Dienos Conjugados: Adição-1,4

Os dienos conjugados não são apenas um pouco mais estáveis do que os dienos não conjugados, mas também exibem comportamento especial quando reagem com reagentes eletrofílicos.

- Dienos conjugados sofrem adição 1,2 e adição 1,4 através de um intermediário alílico que é comum a ambas as adições.

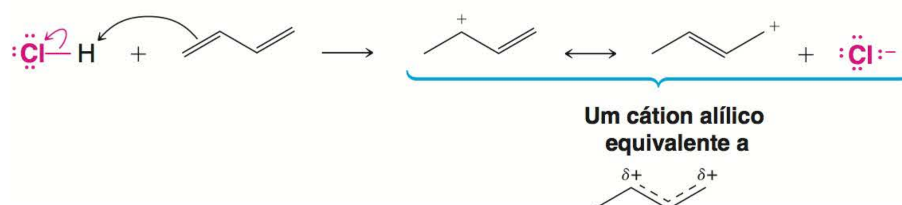
Por exemplo, o 1,3-butadieno reage com um equivalente molar de cloreto de hidrogênio para produzir dois produtos, 3-cloro-1-buteno e 1-cloro-2-buteno:



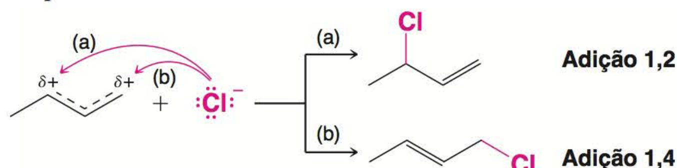
Se apenas o primeiro produto (3-cloro-1-buteno) fosse formado, não ficaríamos particularmente surpresos. Concluiríamos que o cloreto de hidrogênio adicionou-se a uma ligação dupla do 1,3-butadieno de maneira normal. É o segundo produto, o 1-cloro-2-buteno, que é inicialmente surpreendente. Sua ligação dupla é entre os átomos centrais, e os elementos do cloreto de hidrogênio foram adicionados aos átomos C_1 e C_4.

Para entender como ambos os produtos das adições 1,2 e 1,4 resultam da reação entre o 1,3-butadieno e o HCl, considere o mecanismo visto a seguir.

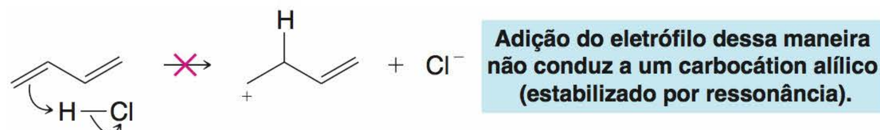
Etapa 1



Etapa 2



Na etapa 1, adiciona-se um próton a um dos átomos de carbono terminal do 1,3-butadieno para formar, como é usual, o carbocátion mais estável, nesse caso um cátion alílico estabilizado por ressonância. A adição a um dos átomos de carbono mais internos teria produzido um cátion primário muito menos estável, um cátion que não poderia ser estabilizado por ressonância:



Na etapa 2, um íon cloreto forma uma ligação com um dos átomos de carbono do cátion alílico que contém uma carga positiva parcial. A reação com aquele átomo de carbono resulta no produto de adição-1,2; a reação com o outro fornece o produto de adição-1,4.

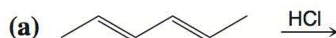
Observe que as designações 1,2 e 1,4 apenas coincidentemente se relacionam à numeração da IUPAC dos átomos de carbono nesse exemplo.

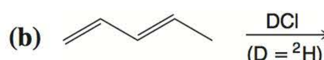
- Os químicos geralmente utilizam 1,2 e 1,4 para se referirem aos modos de adição para qualquer sistema de dieno conjugado, independentemente de onde as ligações duplas conjugadas estejam na molécula como um todo.

Assim, as reações de adição do 2,4-hexadieno ainda envolveriam referências aos modos 1,2 e 1,4 de adição.

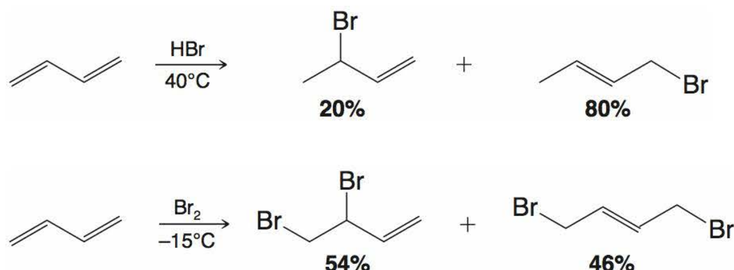
Problema de Revisão 13.9

Faça a previsão dos produtos das reações vistas a seguir.

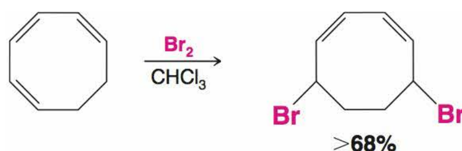
(a) 

(b) 

O 1,3-butadieno mostra outras reações de adição-1,4 com reagentes eletrofílicos além do cloreto de hidrogênio. Dois exemplos são mostrados aqui, a adição do brometo de hidrogênio (na ausência de peróxidos) e a adição de bromo:



As reações desse tipo são bastante gerais com outros dienos conjugados. Os trienos conjugados frequentemente mostram adições-1,6. Um exemplo é a adição-1,6 de bromo ao 1,3,5-ciclo-octatrieno:





13.10A Controle Cinético contra Controle Termodinâmico de uma Reação Química

A adição de brometo de hidrogênio ao 1,3-butadieno permite a ilustração de outro importante aspecto da reatividade — o modo como a temperatura afeta a distribuição dos produtos em uma reação que pode ocorrer através de múltiplos caminhos. Em geral:

- Os produtos favorecidos em uma reação na *temperatura mais baixa* são aqueles formados pelo caminho de reação que tem a menor energia de ativação. Nesse caso a reação é dita estar sob **controle cinético** (ou **da velocidade**), e os produtos predominantes são chamados de **produtos cinéticos**.
- Os produtos favorecidos em uma reação *reversível* na *temperatura mais elevada* são aqueles mais estáveis. Nesse caso a reação é dita estar sob **controle termodinâmico** (ou **de equilíbrio**), e os produtos predominantes são chamados de **produtos termodinâmicos (ou de equilíbrio)**.

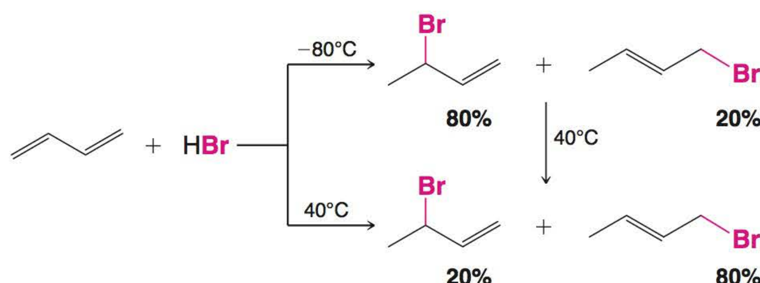
Vamos considerar as condições de reação específicas para a adição iônica de brometo de hidrogênio ao 1,3-butadieno.

Caso 1. Quando o 1,3-butadieno e o brometo de hidrogênio reagem à temperatura baixa (-80°C), o produto principal é formado por adição-1,2. Obtemos 80% do produto 1,2 e 20% do produto 1,4.

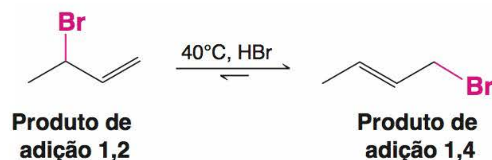
Caso 2. Quando o 1,3-butadieno e o brometo de hidrogênio reagem à temperatura alta (40°C) o produto principal é formado por adição 1,4. Obtemos cerca de 20% do produto 1,2 e cerca de 80% do produto 1,4.

Caso 3. Quando a mistura dos produtos formada na reação em temperatura baixa é aquecida até uma temperatura mais elevada, a distribuição de produtos torna-se a mesma que quando a reação é realizada em temperatura alta, isto é, o produto 1,4 predomina.

Resumimos essas situações a seguir:



Além disso, quando uma amostra pura de 3-bromo-1-buteno (o produto predominante em baixa temperatura) é submetido as condições de reação de temperatura elevada, resulta em uma mistura em equilíbrio na qual o produto de adição 1,4 predomina.



Uma vez que esse equilíbrio favorece a adição 1,4, *esse produto deve ser mais estável*.

As reações do brometo de hidrogênio com o 1,3-butadieno servem como uma ilustração surpreendente da maneira como o resultado da reação pode ser determinado, por um lado, pelas velocidades relativas das reações competidoras e, por outro lado, pelas estabilidades relativas dos produtos finais. A uma temperatura mais baixa, as quantidades relativas dos produtos da adição são determinadas pelas velocidades relativas nas quais as duas adições ocorrem; a adição-1,2 ocorre mais rapidamente, de tal forma que o produto da adição-1,2 é o produto principal. A uma temperatura mais alta, as quantidades relativas dos produtos

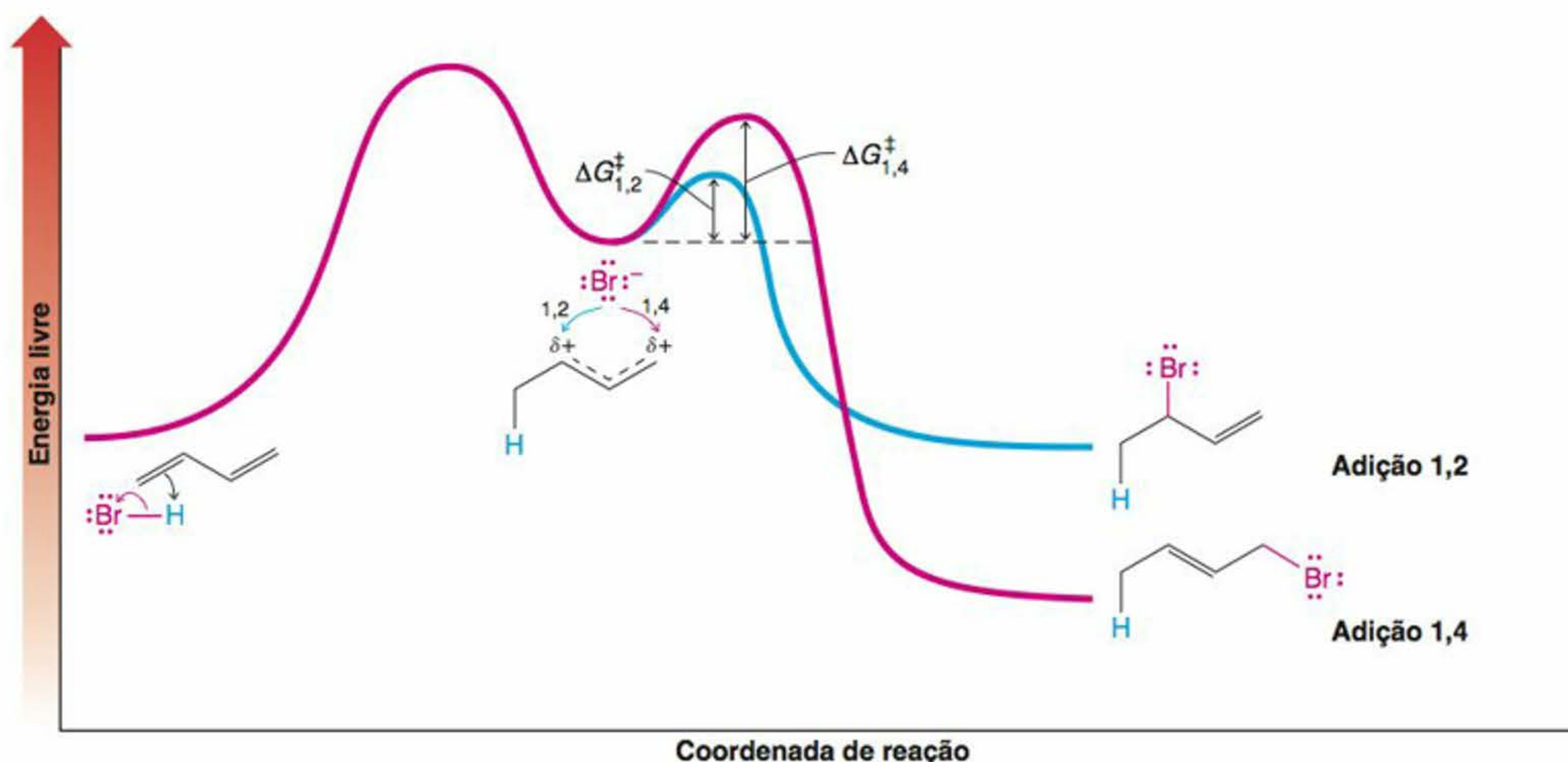
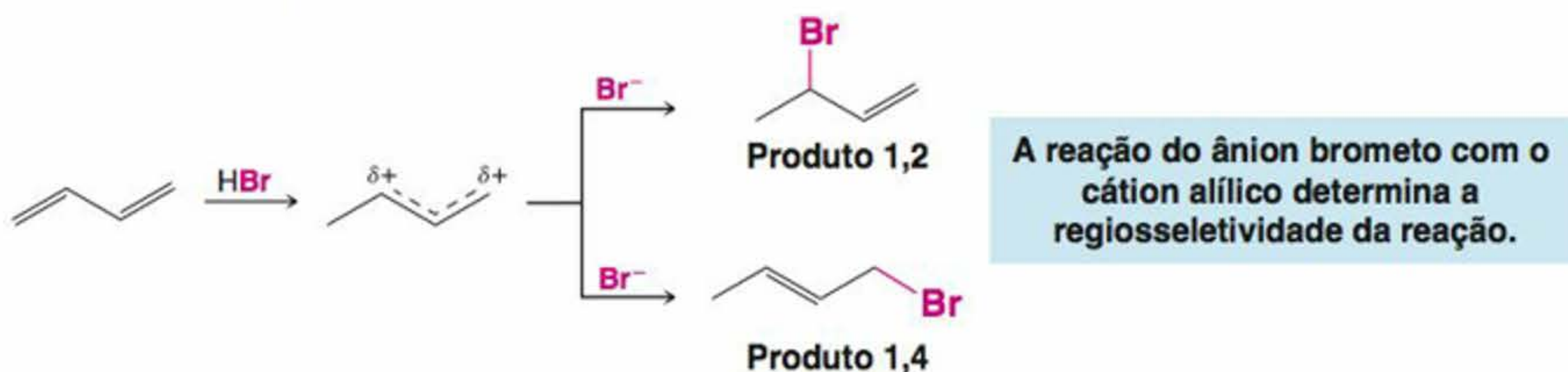


Figura 13.12 Um diagrama esquemático de energia livre contra coordenada de reação para a adição 1,2 e 1,4 de HBr a 1,3-butadieno. Um carbocátion alílico é comum em ambos caminhos reacionais. A barreira de energia para o ataque do íon brometo ao cátion alílico para formar o produto da adição 1,2 é menor do que a barreira para formar o produto da adição 1,4. O produto da adição 1,2 é cineticamente favorecido. O produto da adição 1,4 é mais estável e, portanto, é o produto mais favorecido termodinamicamente.

são determinadas pela posição de equilíbrio. O produto de adição-1,4 é o mais estável, logo ele é o produto principal.

Esse comportamento do 1,3-butadieno e do brometo de hidrogênio pode ser mais completamente compreendido se examinarmos o diagrama mostrado na Fig. 13.12.

- A etapa que determina o resultado global da reação é a etapa na qual o híbrido do cátion alílico se combina com um íon brometo.



Vemos na Fig. 13.12 que a energia livre de ativação conduzindo ao produto da adição-1,2 é menor do que a energia livre de ativação conduzindo ao produto da adição-1,4, apesar de o produto 1,4 ser mais estável.

- À **temperatura baixa**, a fração de colisões capaz de cruzar a barreira de energia mais alta que conduz a formação do produto 1,4 é menor do que a fração de colisões que pode cruzar a barreira que conduz ao produto 1,2.
- À temperatura baixa, a formação dos produtos 1,2 e 1,4 é essencialmente *irreversível* porque não há energia suficiente para nenhum dos produtos cruzar de volta a barreira para refazer o cátion alílico. Assim, o produto 1,2 predomina à baixa temperatura porque ele é formado mais rapidamente e não é formado reversivelmente. Ele é o **produto cinético** dessa reação.
- À **temperatura mais alta**, as colisões entre os íons intermediários têm energia suficiente para permitir a rápida formação de *ambos* os produtos, 1,2 e 1.4. *Mas*, há energia suficiente também para ambos os produtos retornarem para o carbocátion alílico.
- Como o produto 1,2 tem uma barreira de energia menor para a conversão de volta formando o cátion alílico do que o produto 1,4, uma quantidade maior do produto

1,2 do que o produto 1,4 reverte para o cátion alílico. Mas, como ambos os produtos 1,2 e 1,4 facilmente formam o cátion alílico em temperatura alta, eventualmente esse equilíbrio conduz a uma preponderância do produto 1,4 porque ele é mais estável. O produto 1,4 é o **produto termodinâmico** ou **de equilíbrio** dessa reação.

Antes de deixarmos esse assunto, uma questão final deve ser levantada. Esse exemplo demonstra claramente que as previsões das velocidades relativas de reação feitas com base apenas nas estabilidades dos produtos podem ser falsas. Entretanto, esse nem sempre é o caso. Para muitas reações nas quais um intermediário comum leva a dois ou mais produtos, o produto mais estável é formado mais rapidamente.

Problema de Revisão 13.10

(a) Sugira uma explicação estrutural para o fato de que a reação de adição-1,2 do 1,3-butadieno com o brometo de hidrogênio ocorre mais rapidamente do que a adição-1,4? [*Sugestão:* considere as contribuições relativas que as duas formas + e + fazem para o híbrido de ressonância do cátion alílico.]

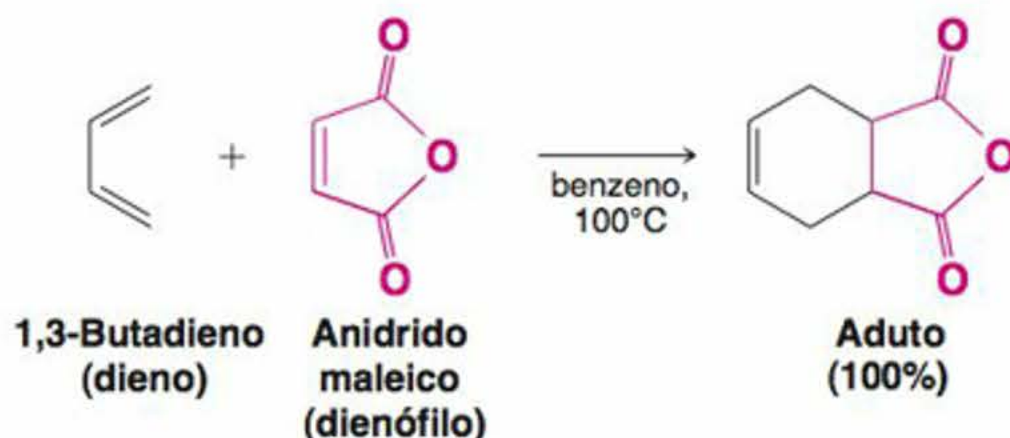
(b) Como você pode explicar o fato de o produto de adição-1,4 ser mais estável?

13.11 *A Reação de Diels-Alder: Uma Reação de Cicloadição-1,4 de Dienos*



Em 1928, dois químicos alemães, Otto Diels e Kurt Alder, desenvolveram uma reação de **cicloadição-1,4** de dienos que desde então tem levado seus nomes. A reação provou ser de versatilidade e utilidade sintética tão grandes que Diels e Alder foram premiados com o Nobel de Química em 1950.

Um exemplo da reação de Diels–Alder é a reação que ocorre quando o 1,3-butadieno e o anidrido maleico são aquecidos juntos a 100°C. O produto é obtido em rendimento quantitativo:



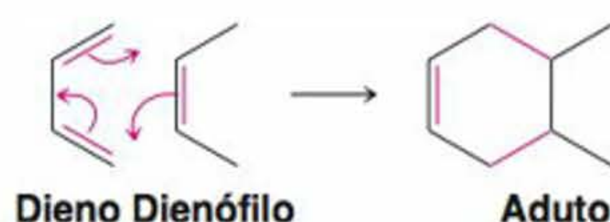
- Em termos gerais, a **reação de Diels–Alder** é uma reação entre um **dieno** conjugado (um sistema com 4 elétrons π) e um composto contendo uma ligação dupla (um sistema com 2 elétrons π) chamado de **dienófilo** (dieno + *philein,* do grego: amar). O produto de uma reação de Diels–Alder é frequentemente chamado de **aduto**.

Na reação de Diels–Alder, são formadas duas novas ligações σ à custa de duas ligações π do dieno e do dienófilo. O aduto contém um novo anel de seis membros com uma ligação dupla. Uma vez que as ligações σ são geralmente mais fortes do que as ligações π, a formação do aduto é normalmente favorecida em termos de energia, *mas a maioria das reações de Diels–Alder é reversível*.

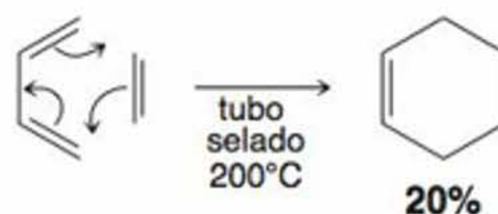
Dica Útil

A reação de Diels–Alder é uma ferramenta sintética muito útil para a preparação de anéis de ciclo-hexeno.

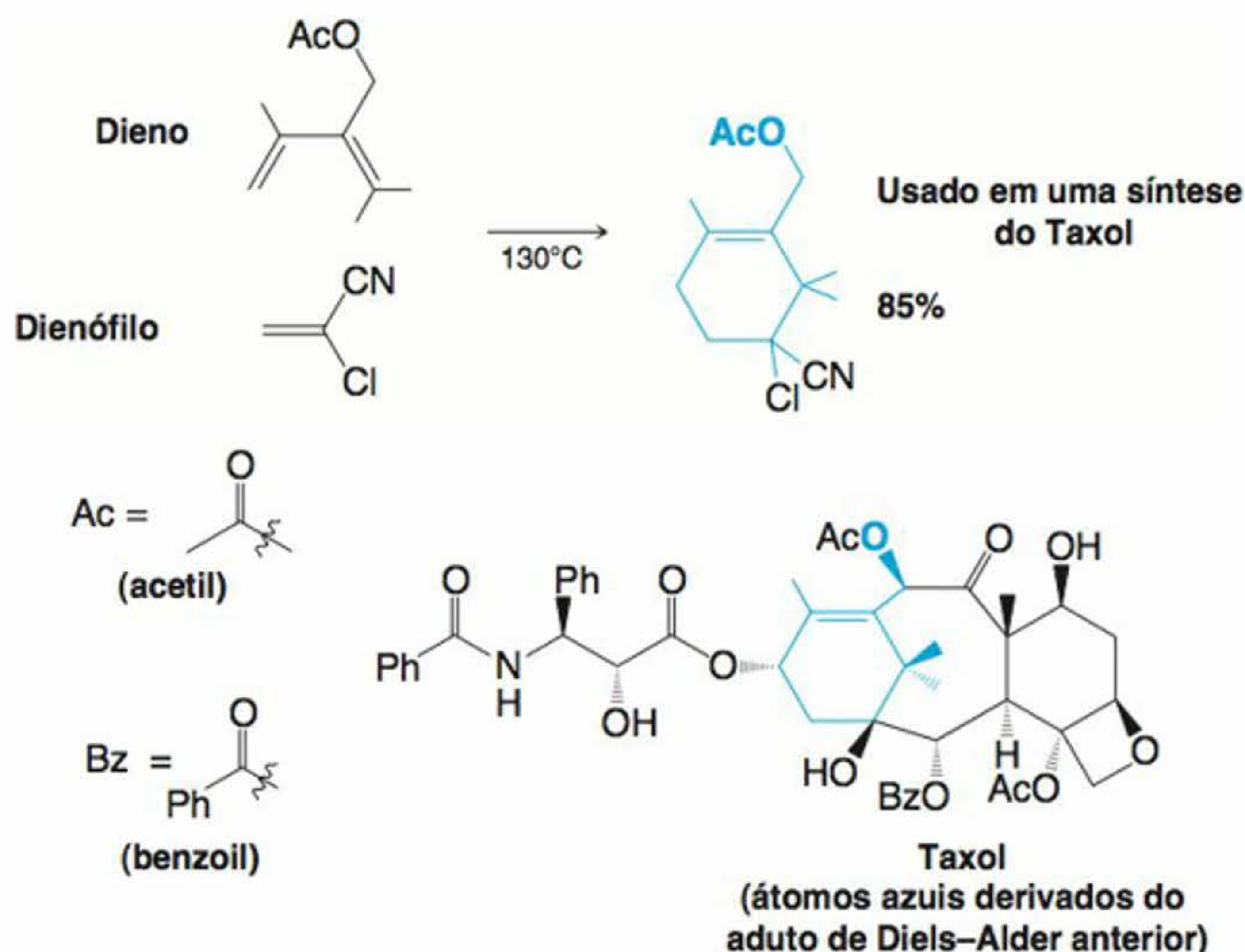
Podemos explicar todas as variações de ligação em uma reação de Diels–Alder utilizando setas curvas da seguinte maneira:



O exemplo mais simples de uma reação de Diels-Alder é aquela que ocorre entre o 1,3-butadieno e o eteno. Essa reação, no entanto, ocorre muito mais lentamente do que a reação do butadieno com o anidrido maleico e também deve ser realizada sob pressão:



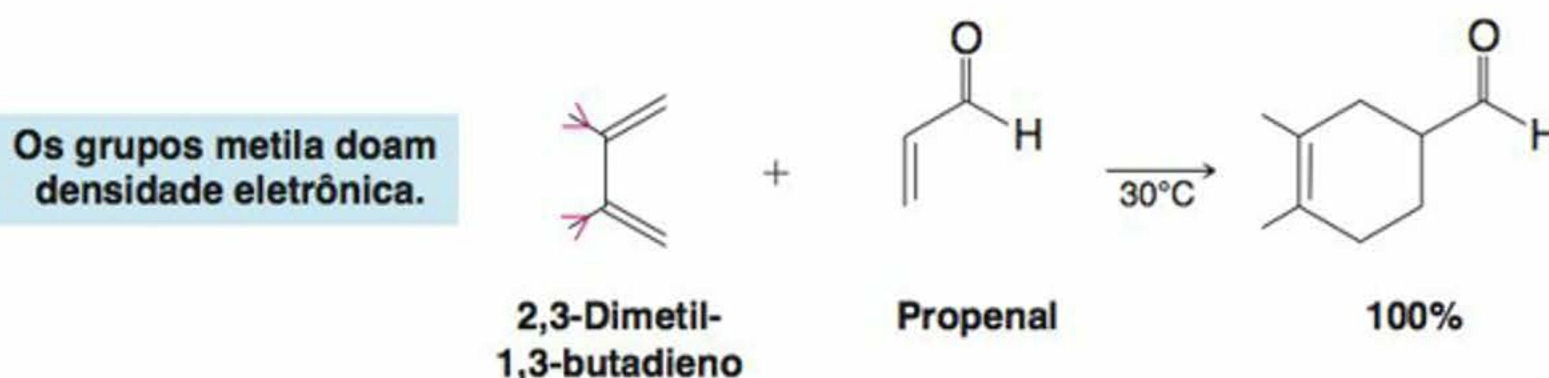
Outro exemplo é a preparação de um intermediário na síntese da droga anticâncer Taxol (paclitaxel) feita por K. C. Nicolaou (Scripps Research Institute e Universidade da Califórnia, em San Diego):



13.11A Fatores que Favorecem a Reação de Diels–Alder

Alder afirmou originalmente que a reação de Diels–Alder é favorecida pela presença de grupos no dienófilo que atraem elétrons e de grupos doadores de elétrons no dieno. O anidrido maleico, um dienófilo muito potente, tem dois grupos carbonila que atraem elétrons em átomos de carbono adjacentes à ligação dupla.

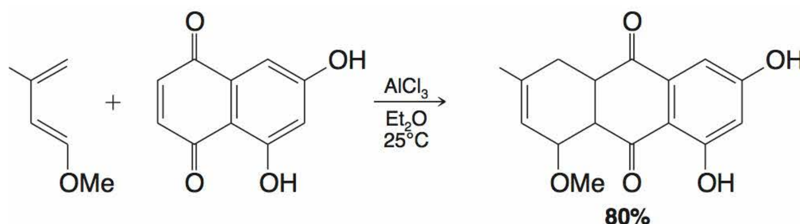
O efeito útil dos grupos doadores de elétrons no dieno pode também ser demonstrado; o 2,3-dimetil-1,3-butadieno, por exemplo, é aproximadamente cinco vezes tão reativo nas reações de Diels–Alder quanto o 1,3-butadieno. Os grupos metila indutivamente transferem densidade eletrônica do mesmo modo que fazem os grupos alquila quando estabilizam um carbocátion (apesar de nenhum carbocátion estar envolvido aqui). Quando o 2,3-dimetil-1,3-butadieno reage com propenal (acroleína) a apenas 30°C, o aduto é obtido em rendimento quantitativo:



Pesquisas (feitas por C. K. Bradsher da Universidade de Duke) têm mostrado que as localizações de grupos que atraem elétrons e de grupos doadores de elétrons no dienófilo e no dieno podem ser revertidas sem a redução dos rendimentos dos adutos. Descobriu-se que dienos com grupos que atraem elétrons reagem facilmente com dienófilos contendo grupos doadores de elétrons.



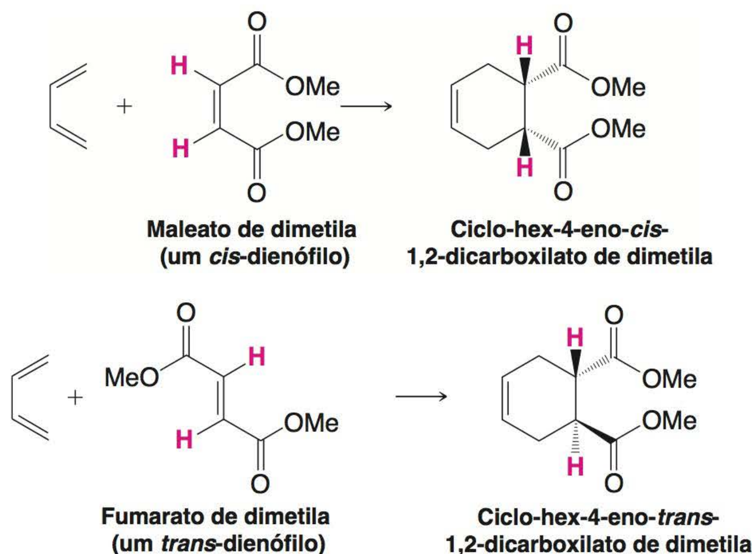
Além da utilização de dienos e dienófilos que têm propriedades complementares em doar elétrons e em atrair elétrons, descobriu-se que outros fatores que aumentam a velocidade das reações de Diels–Alder incluem alta temperatura e alta pressão. Outro método amplamente utilizado é a utilização de ácidos de Lewis como catalisadores. A reação vista a seguir é um dos muitos exemplos onde os adutos de Diels–Alder se formam facilmente, à temperatura ambiente, na presença de um ácido de Lewis como catalisador. (Na Seção 13.11C veremos como os ácidos de Lewis podem ser utilizados com ligantes quirais para induzir a assimetria nos produtos da reação.)



13.11B A Estereoquímica da Reação de Diels–Alder

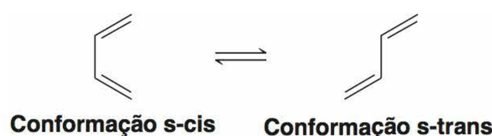
Vamos considerar agora alguns aspectos estereoquímicos da reação de Diels–Alder. Os fatores a seguir estão dentre as razões pelas quais as reações de Diels–Alder são tão extraordinariamente úteis na síntese.

1. **A reação de Diels–Alder é estereoespecífica: A reação é uma adição sin, e a configuração do dienófilo é *mantida* no produto.** Dois exemplos que ilustram esse aspecto da reação são mostrados aqui:



No primeiro exemplo, um dienófilo com grupos éster em cis reage com o 1,3-butadieno para dar um aduto com grupos éster em cis. No segundo exemplo, exatamente o contrário é verdadeiro. Um *trans*-dienófilo fornece um aduto trans.

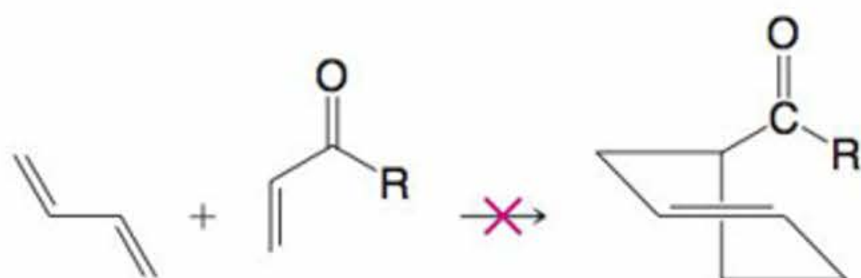
2. **O dieno, por necessidade, reage na conformação s-cis em vez da conformação s-trans:**



A reação na conformação s-trans, se ela ocorresse, produziria um anel de seis membros com uma ligação dupla trans altamente tensionada. Esse curso da reação de Diels–Alder nunca foi observado.

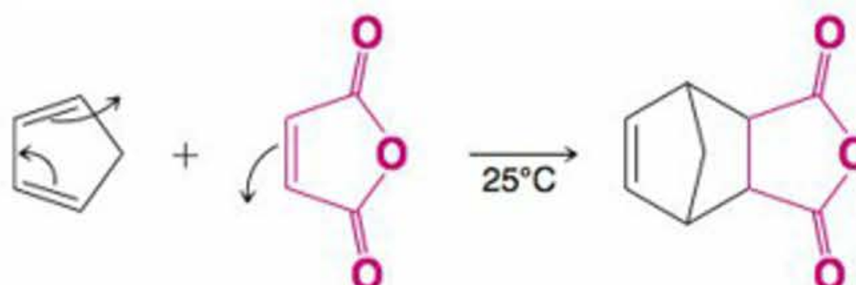
Dica Útil

Utilize um kit de montagem de modelos moleculares para investigar a natureza tensionada do hipotético *trans*-ciclo-hexeno.

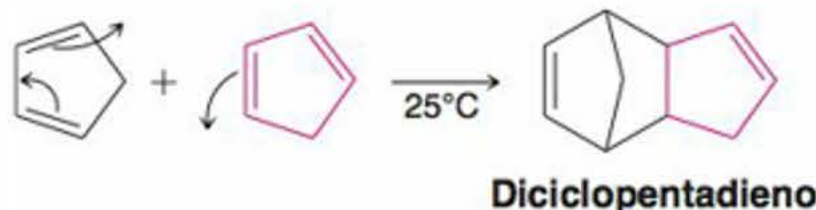


Altamente tensionado

Os dienos cíclicos, nos quais as ligações duplas são mantidas na conformação s-cis, são geralmente altamente reativos na reação de Diels–Alder. O ciclopentadieno, por exemplo, reage com o anidrido maleico à temperatura ambiente para dar o seguinte aduto com rendimento quantitativo:



O ciclopentadieno é tão reativo que, em repouso à temperatura ambiente, ele lentamente sofre uma reação de Diels–Alder com ele mesmo:



Diciclopentadieno

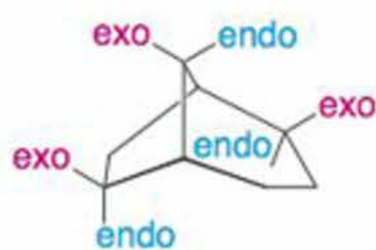
Entretanto, a reação é reversível. Quando o "diciclopentadieno" é destilado, ele se dissocia (é "quebrado") em dois equivalentes molares de ciclopentadieno.

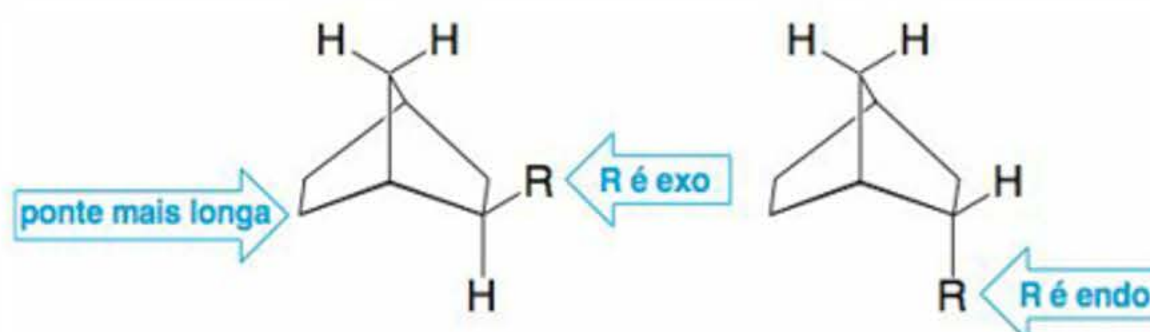
As reações do ciclopentadieno ilustram a terceira característica estereoquímica da reação de Diels–Alder.

3. **A reação de Diels–Alder ocorre primariamente de uma maneira endo em lugar de uma maneira exo quando a reação é controlada cineticamente** (veja o Problema 13.42). **Endo** e **exo** são termos utilizados para designar a estereoquímica de anéis em ponte tal como o biciclo[2.2.1]heptano. O ponto de referência é a ponte mais longa. Diz-se que um grupo que está do lado oposto à ponte mais longa (a ponte de dois carbonos) é exo; se ele está do mesmo lado, ele é endo:

Dica Útil

Em geral, o substituinte exo está sempre do lado oposto à ponte mais longa de uma estrutura bicíclica (exo, fora; endo, dentro). Por exemplo



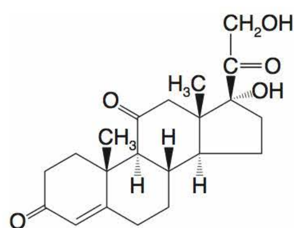




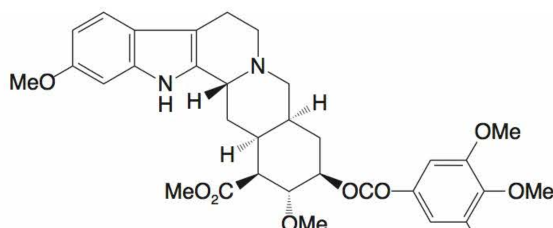
A QUÍMICA DE ...

Moléculas com o Prêmio Nobel em Suas Linhagens Sintéticas

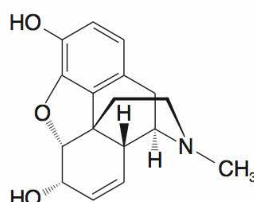
Muitas moléculas orgânicas dentre os grandes alvos para síntese têm a reação de Diels–Alder em suas linhagens sintéticas. Como aprendemos, a partir de precursores acíclicos a reação de Diels–Alder pode formar um anel de seis membros, com quatro novos centros de quiralidade criados em uma única etapa estereoespecífica. Ela produz também uma ligação dupla que pode ser utilizada para introduzir outras funcionalidades. A grande utilidade da reação de Diels–Alder fez com que Otto Diels e Kurt Alder ganhassem o Prêmio Nobel de Química em 1950 pelo desenvolvimento da reação que possui seus nomes.



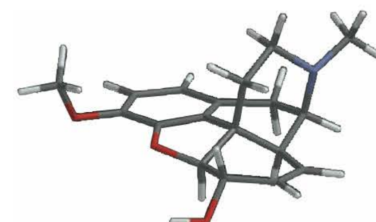
Cortisona



Reserpina



Morfina



Morfina, a síntese dessa molécula envolveu a reação de Diels–Alder.

As moléculas que têm sido sintetizadas utilizando-se a reação de Diels–Alder (e os químicos que desenvolveram o trabalho) incluem a morfina (cuja estrutura e modelo são mostrados na figura anterior), o sedativo hipnótico utilizado após vários procedimentos cirúrgicos (M. Gates); reserpina (representada na figura anterior), um agente anti-hipertensivo utilizado clinicamente (R. B. Woodward); o colesterol, precursor de todos os esteroides no organismo, e a cortisona (também representada na figura anterior), o agente anti-inflamatório (ambos por R. B. Woodward); as prostaglandinas $F_{2\alpha}$ e E2 (Seção 13.11C), membros de uma família de hormônios que equilibram a pressão sanguínea, debelam a contração muscular e a inflamação (E. J. Corey); a vitamina B_{12} (Seção 7.16A), utilizada na produção de células sanguíneas e nervosas (A. Eschenmoser e R. B. Woodward); e o Taxol (nome químico do paclitaxel, Seção 13.11), um potente agente na quimioterapia do câncer (K. C. Nicolaou). Essa lista sozinha é uma autêntica liturgia de realizações sintéticas monumentais, entretanto existem muitas outras moléculas que também sucumbiram à síntese com a utilização da reação de Diels–Alder. Poderíamos dizer que todas essas moléculas têm um determinado sentido de "Nobel-ity"* em seu passado.

13.11C Considerações de Orbital Molecular que Favorecem um Estado de Transição Endo

Na reação de Diels–Alder do ciclopentadieno com o anidrido maleico, o produto principal é aquele no qual o grupo anidrido, O=C–O–C=O, assumiu a configuração endo. Essa estereoquímica endo favorecida parece surgir das interações favoráveis entre os elétrons π da ligação dupla em desenvolvimento no dieno e os elétrons π dos grupos insaturados do dienófilo. Na Fig. 13.13 podemos ver que quando duas moléculas se aproximam uma da outra na orientação endo, como é mostrado, os orbitais no LUMO do anidrido maleico e do HOMO do ciclopentadieno podem interagir nos carbonos onde as novas ligações σ se formarão (a interação desses orbitais é indicada pela cor violeta na Fig. 13.13*b*). Podemos ver também que essa mesma orientação de aproximação (endo) tem sobreposição entre os lóbulos do LUMO nos grupos carbonila do anidrido maleico e os lóbulos do HOMO no ciclopentadieno acima deles (a interação desses orbitais é indicada em verde). Essa interação, chamada de interação orbital secundária, também é favorável, e ela leva a uma preferência pela aproximação endo do dienófilo, de tal forma que os grupos insaturados do dienófilo são escondidos no dieno e debaixo dele, em vez de fora do dieno e para longe dele na orientação exo.

O estado de transição para o produto endo é, consequentemente, de mais baixa energia por causa das interações de orbitais favoráveis descritas anteriormente e, logo, a forma endo é o produto cinético (e principal) dessa reação de Diels–Alder. A forma exo é o pro-

*O autor sugere a palavra "nobreza" (nobility, em inglês) ao fazer um jogo de palavras com "Nobel" e o sufixo –ity. (N.T.)

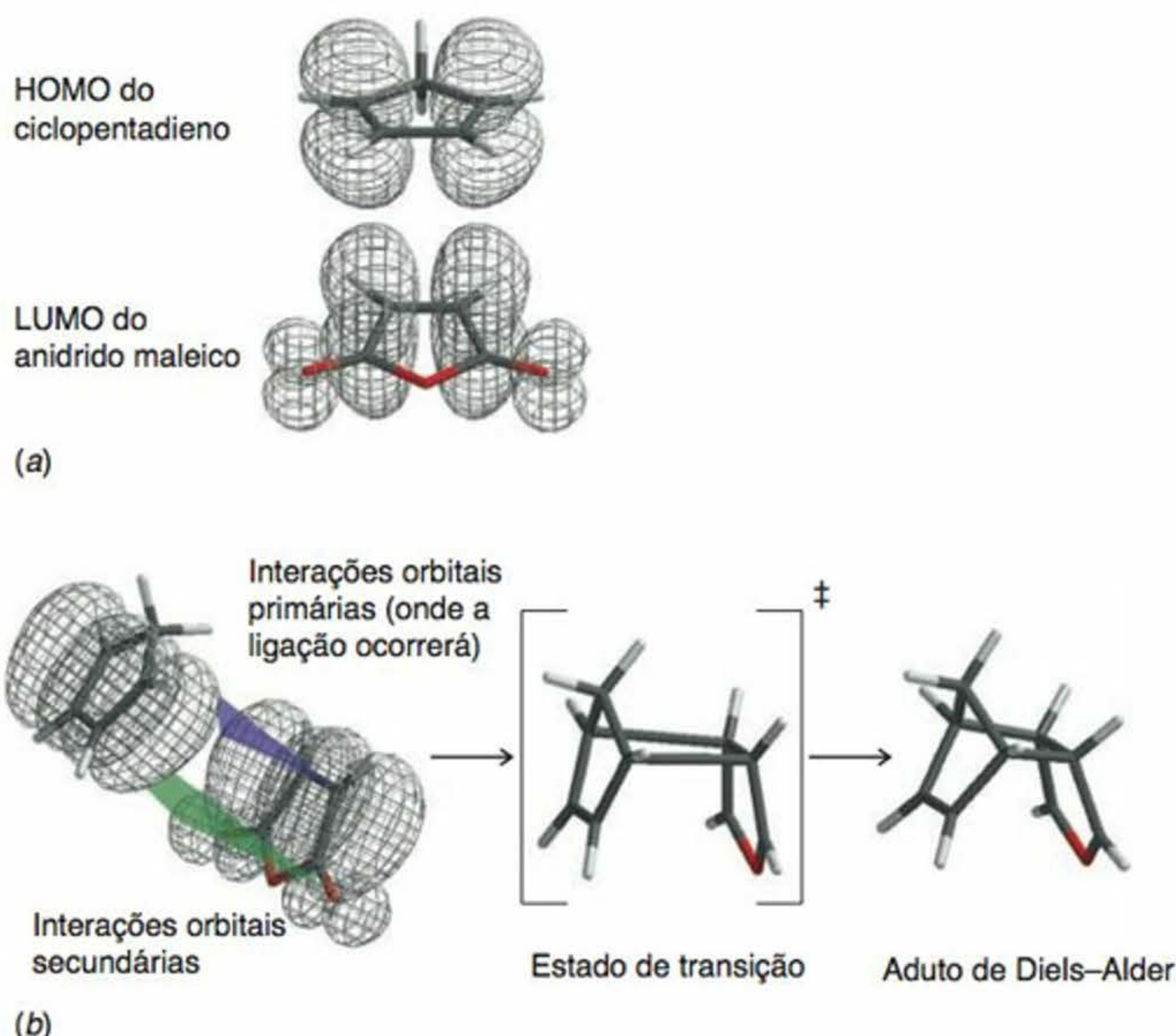


Figura 13.13 A reação de Diels–Alder do ciclopentadieno com o anidrido maleico. (a) Quando o orbital molecular ocupado de mais alta energia (HOMO) do dieno (ciclopentadieno) interage com o orbital molecular desocupado de mais baixa energia (LUMO) do dienófilo (anidrido maleico), ocorrem interações secundárias favoráveis envolvendo orbitais do dienófilo. (b) Essa interação é indicada pelo plano violeta. A sobreposição favorável de orbitais secundários (indicada pelo plano verde) leva a uma preferência para o estado de transição endo que é mostrado.

duto termodinâmico porque existem menos interações estéricas no aduto exo do que no aduto endo (Fig. 13.14). Assim, o aduto exo é mais estável no global, mas não é o produto principal porque é formado mais lentamente.

Resumimos aqui alguns dos principais pontos.

- A reação de Diels–Alder é uma adição sin estereoespecífica. A configuração do dienófilo é mantida no produto.

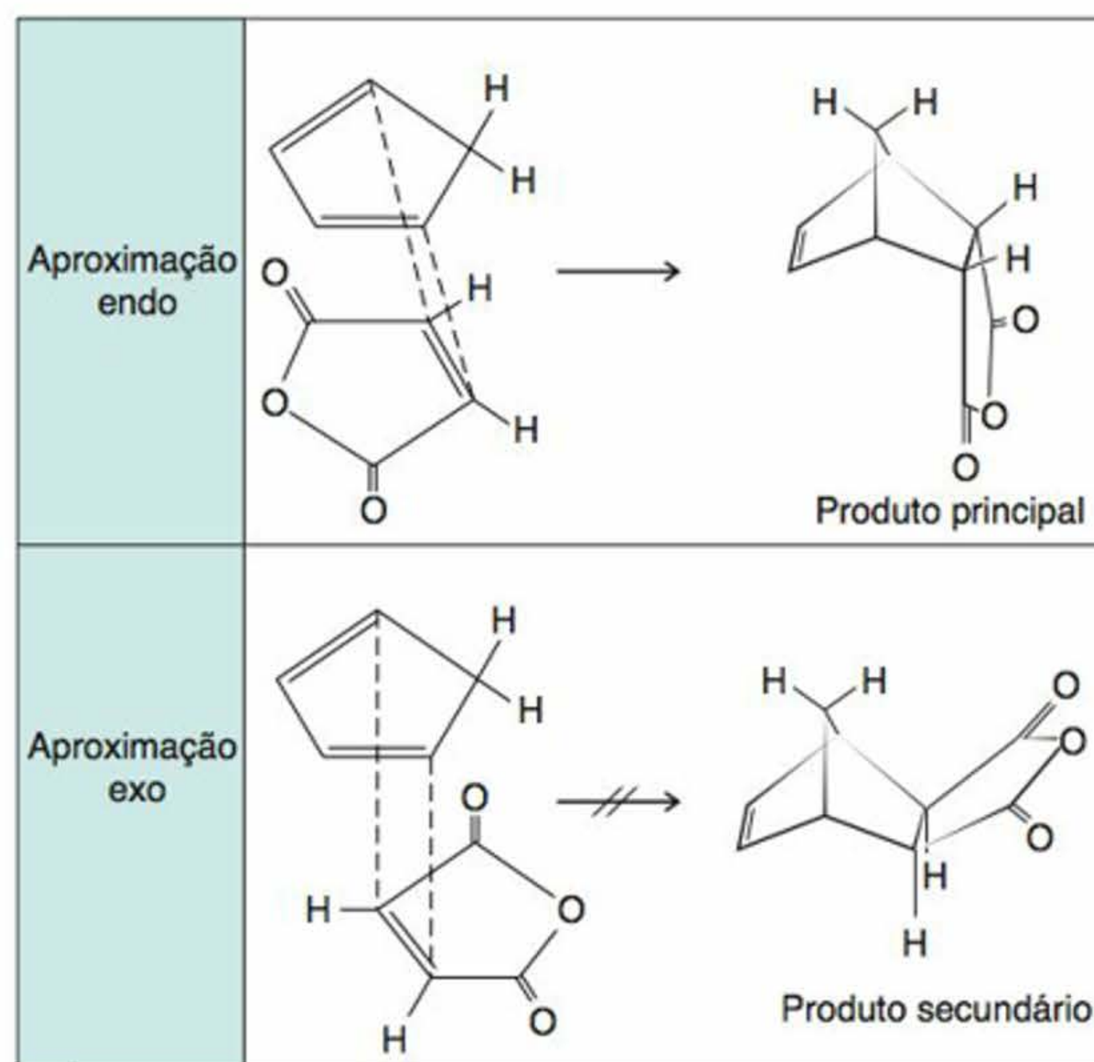


Figura 13.14 A formação do produto endo e exo na reação de Diels–Alder do ciclopentadieno com o anidrido maleico.



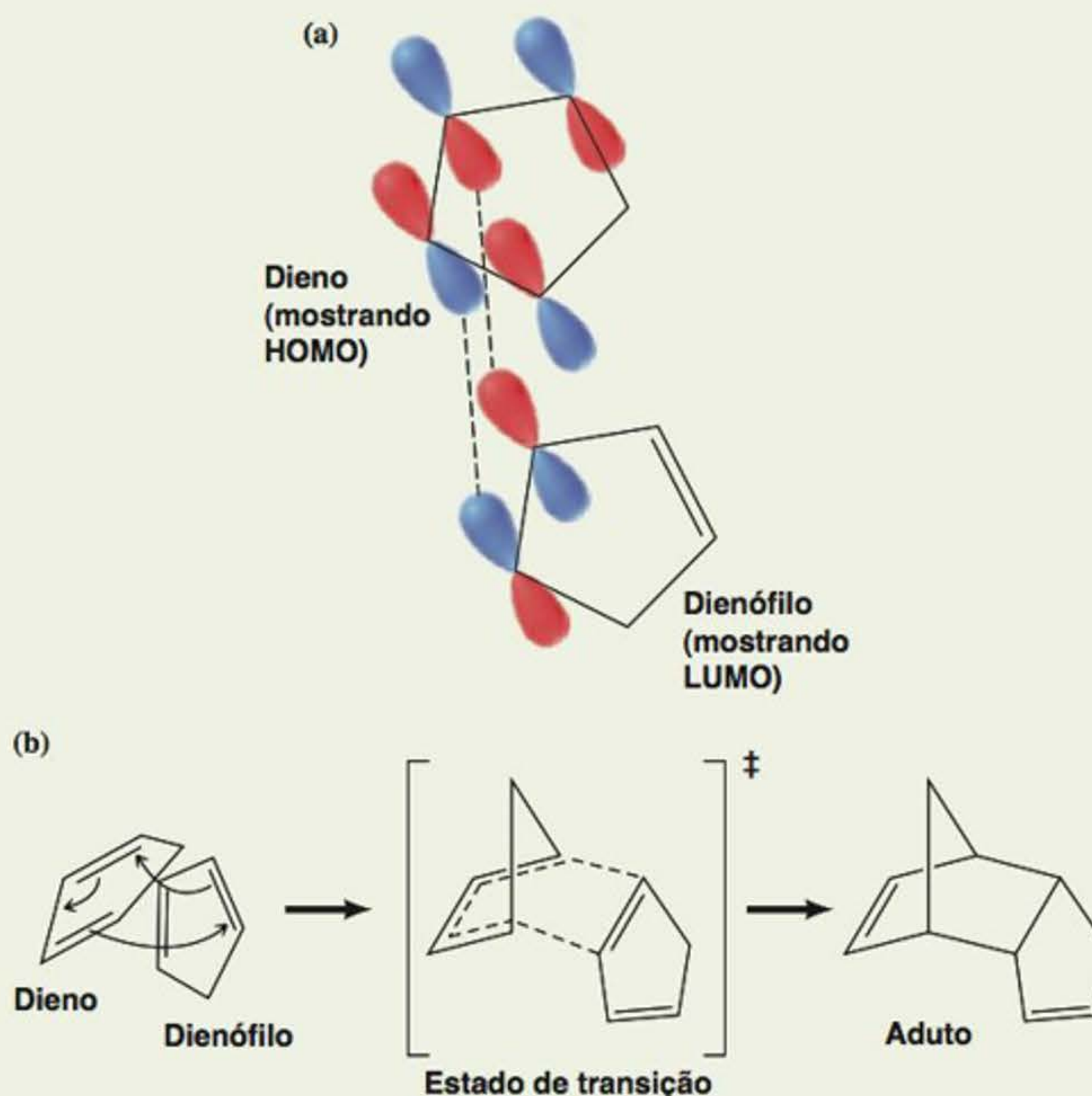
- A reação de Diels–Alder é estereosseletiva para a adição endo quando a reação está sob controle cinético.

Apesar de a reação de Diels–Alder resultar na formação predominantemente de uma forma estereoisomérica (endo com retenção da configuração do dienófilo original), o produto é, contudo, formado como uma mistura racêmica. A razão para isso é que qualquer uma das faces do dieno pode interagir com o dienófilo. Quando o dienófilo se liga com uma face do dieno, o produto é formado como um enantiômero, e quando o dienófilo se liga com a outra face do dieno, o produto é o outro enantiômero. Na ausência de influências quirais, ambas as faces do dieno são igualmente prováveis de serem atacadas.

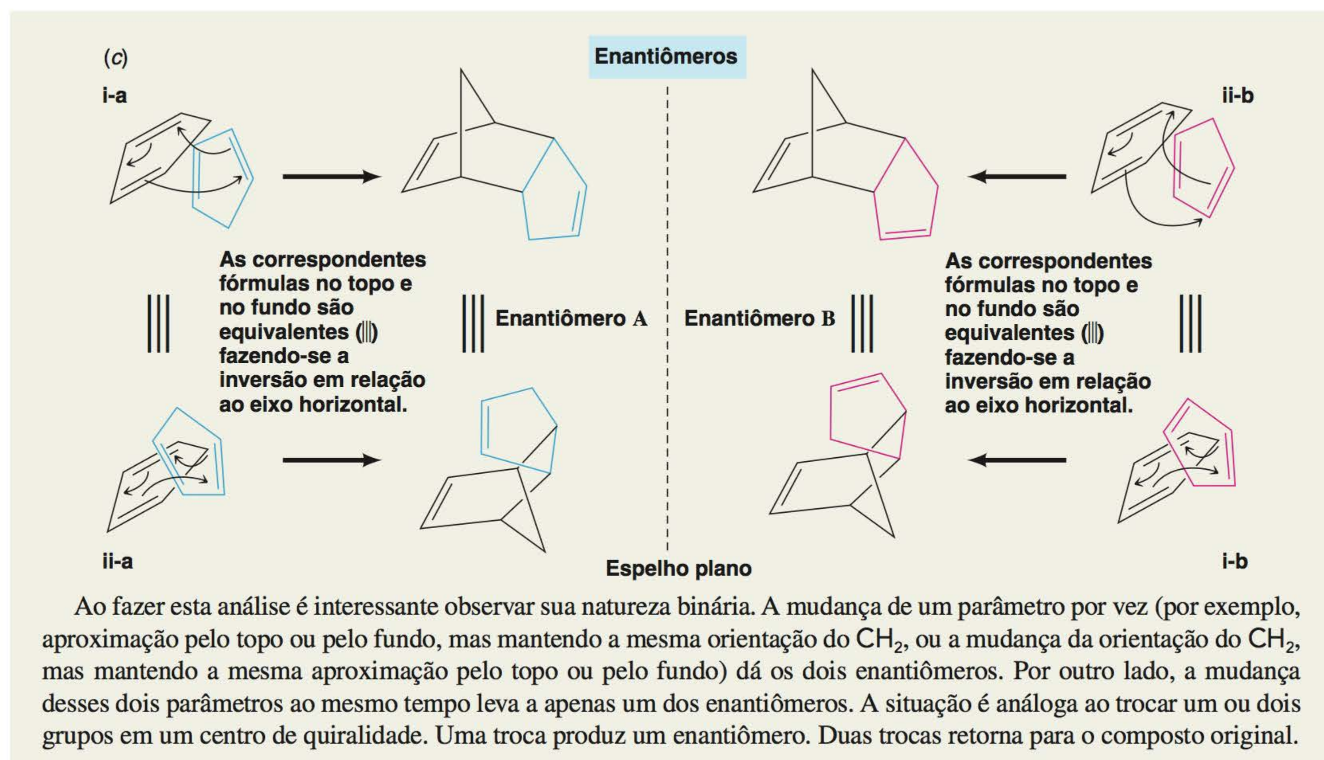
Problema Resolvido 13.8

A dimerização do ciclopentadieno ocorre primariamente através de um estado de transição endo, como é típico das reações de Diels–Alder. **(a)** Nos reagentes desenhe lóbulos coloridos de vermelho e azul para os orbitais que têm interações secundárias favoráveis no dieno e no dienofilo provocando a preferência por um estado de transição endo. **(b)** Utilizando estruturas em bastão, desenhe setas curvas para mostrar o fluxo de elétrons que leva a formação do produto e desenhe uma estrutura tridimensional para o produto. **(c)** A reação produz uma mistura racêmica. Mostre como os reagentes se alinham em três dimensões para formar cada um dos enantiômeros.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA **(a)** No HOMO do dieno, os lóbulos vermelho e azul debaixo do anel têm interações de mesma fase favoráveis com o LUMO do dieno. Entretanto, os lóbulos vermelhos e azuis indicados nesse diagrama não são aqueles envolvidos na formação de ligação. Eles são aqueles envolvidos em interações orbitais secundárias. **(b)** Dois elétrons π do dienófilo e quatro elétrons π do dieno interagem através de um estado de transição cíclico para formar o aduto de Diels–Alder que é mostrado a seguir.

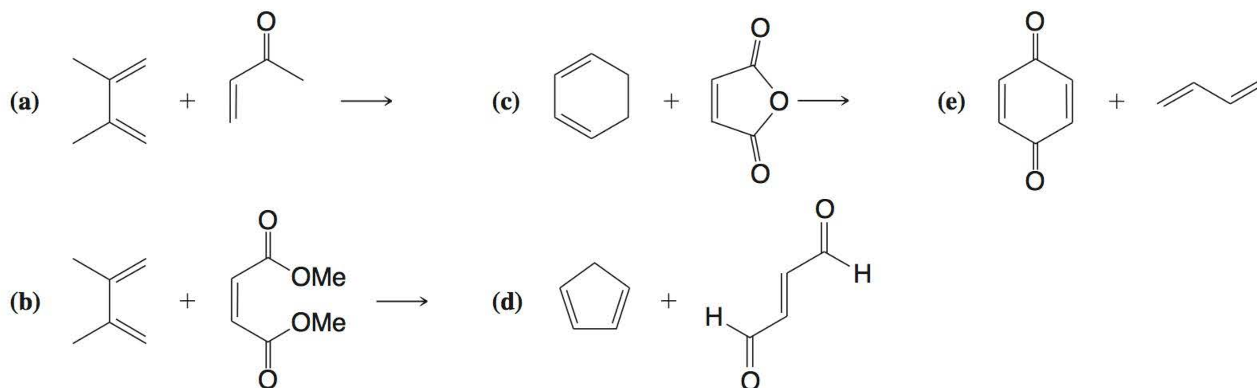


(c) A formação dos enantiômeros pode ser mostrada de duas maneiras. Compare as fórmulas assinaladas, vistas a seguir, com a seguinte informação. (i) O enantiômero **A** é formado se o dienófilo se aproxima por debaixo do dieno e com seu grupo CH_2 direcionado para nós (i–a). Enantiômero **B** é formado se o dienófilo se aproxima com seu grupo CH_2 na nossa direção e por cima (i–b). (ii) Alternativamente, o enantiômero **A** se forma se o dienófilo ciclopentadieno se alinha acima do dieno, mas com seu grupo CH_2 se projetando para trás da página (ii–a). O enantiômero **B** se forma se o dienófilo se alinha abaixo do dieno, mas com seu grupo CH_2 se projetando para trás da página (ii–b).

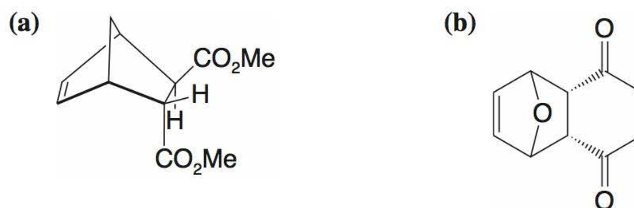


Ao fazer esta análise é interessante observar sua natureza binária. A mudança de um parâmetro por vez (por exemplo, aproximação pelo topo ou pelo fundo, mas mantendo a mesma orientação do CH_2, ou a mudança da orientação do CH_2, mas mantendo a mesma aproximação pelo topo ou pelo fundo) dá os dois enantiômeros. Por outro lado, a mudança desses dois parâmetros ao mesmo tempo leva a apenas um dos enantiômeros. A situação é análoga ao trocar um ou dois grupos em um centro de quiralidade. Uma troca produz um enantiômero. Duas trocas retorna para o composto original.

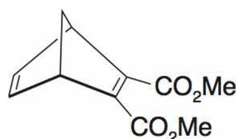
Problema de Revisão 13.11 Que produtos você esperaria das seguintes reações?



Problema de Revisão 13.12 Que dieno e dienófilo você utilizaria para sintetizar os seguintes compostos?

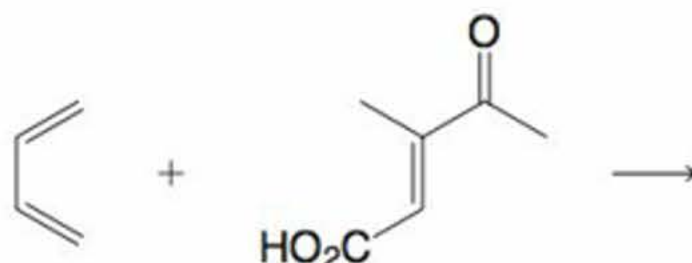


Problema de Revisão 13.13 As reações de Diels–Alder também ocorrem com dienófilos tendo ligações triplas (acetilênicos). Qual dieno e qual dienófilo você utilizaria para preparar o seguinte composto?



Problema de Revisão 13.14

O 1,3-butadieno e o dienófilo mostrados a seguir foram utilizados por A. Eschenmoser em sua síntese da vitamina B_{12} com R. B. Woodward. Desenhe a estrutura dos adutos enantioméricos de Diels–Alder que se formariam nessa reação e os dois estados de transição que levam a eles.



Termos e Conceitos Fundamentais

Os principais termos e conceitos que estão realçados ao longo do capítulo **impressos em negrito azul** estão definidos no glossário (ao final de cada volume).

Problemas

SISTEMAS CONJUGADOS

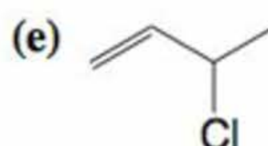
13.15 Forneça os reagentes que são necessários para sintetizar o 1,3-butadieno partindo de

(a) 1,4-Dibromobutano

(b) 

(c) 

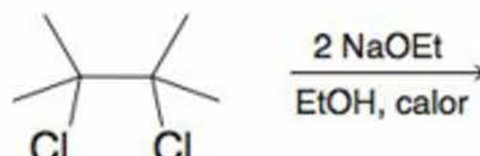
(d) 

(e) 

(f) 

(g) 

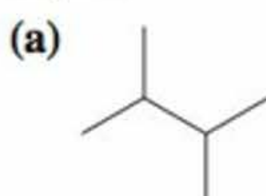
13.16 Que produto você esperaria da seguinte reação?

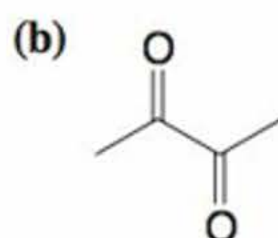


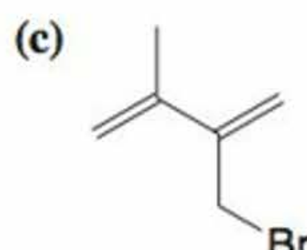
13.17 Que produtos você esperaria da reação de 1 mol de 1,3-butadieno e cada um dos seguintes reagentes? (Caso não ocorra nenhuma reação você também deve indicar.)

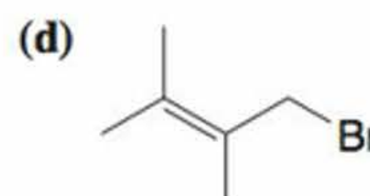
(a) 1 mol de Cl_2
(b) 2 mol de Cl_2
(c) 2 mol de Br_2
(d) 2 mol de H_2, Ni
(e) 1 mol de Cl_2 em H_2O
(f) $KMnO_4$ quente (em excesso)
(g) H_2O, H_2SO_4 cat.

13.18 Cite os reagentes necessários para transformar o 2,3-dimetil-1,3-butadieno em cada um dos compostos vistos a seguir.

(a) 

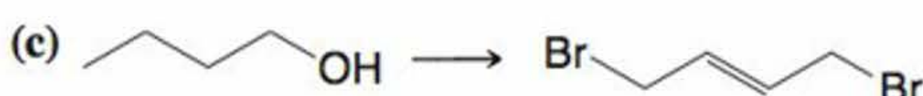
(b) 

(c) 

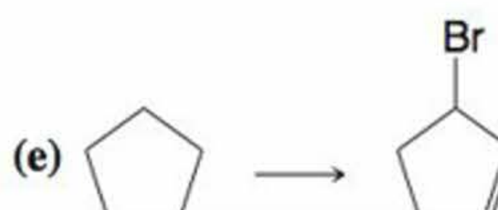
(d) 

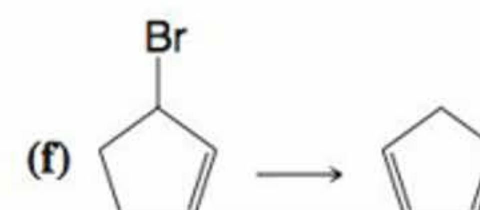
13.19 Cite os reagentes necessários para cada uma das seguintes transformações. Em alguns casos várias etapas podem ser necessárias.

(a) 1-Buteno ⟶ 1,3-butadieno
(b) 1-Penteno ⟶ 1,3-pentadieno

(c) 

(d) 

(e) 

(f) 

13.20 Os dienos conjugados reagem com radicais livres através tanto de adição-1,2 quanto 1,4. Escreva um mecanismo detalhado que explique esse fato, utilizando a adição promovida por peróxido de um equivalente em quantidade de matéria de HBr ao 1,3-butadieno como uma ilustração.

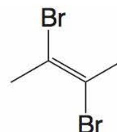
13.21 A espectroscopia no UV–Vis, no IV, de RMN e a espectrometria de massas são ferramentas espectroscópicas utilizadas para obter informação estrutural sobre compostos. Para cada par de compostos a seguir, descreva, no mínimo, um aspecto para cada um de dois métodos espectroscópicos (UV–Vis, IV, RMN ou espectrometria de massas) que distinguiria um composto do outro em um par.

(a) 1,3-Butadieno e 1-butino

(b) 1,3-Butadieno e butano

(c) Butano e 

(d) 1,3-Butadieno e 

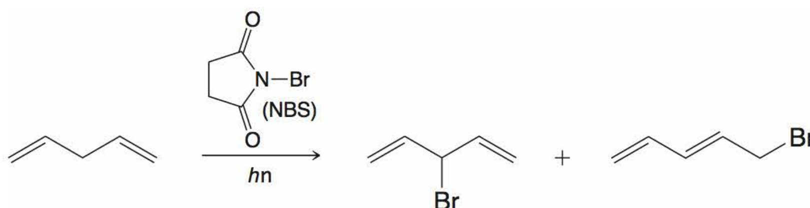
(e) Br Br e 

13.22 Quando o 2-metil-1,3-butadieno (isopreno) sofre uma adição-1,4 de cloreto de hidrogênio, o produto principal formado é o 1-cloro-3-metil-2-buteno. Muito pouco ou nada do 1-cloro-2-metil-2-buteno é formado. Como você pode explicar isso?

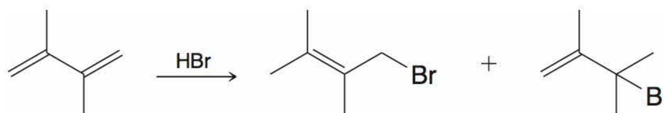
13.23 Quando o 1-penteno reage com *N*-bromossuccinamida, dois produtos com a fórmula C_5H_9Br são obtidos. Quais são esses produtos e como eles são formados?

13.24 **(a)** Os átomos de hidrogênio ligados ao C3 do 1,4-pentadieno geralmente são suscetíveis de serem retirados por radicais. Como você pode explicar isso? **(b)** Você pode fornecer uma explicação para o fato de os prótons ligados ao C3 do 1,4-pentadieno serem mais ácidos do que os átomos de hidrogênio do metila do propeno?

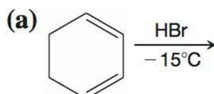
13.25 Forneça um mecanismo que explique a formação dos produtos vistos a seguir. Inclua todos os intermediários, cargas formais e setas mostrando o fluxo de elétrons.

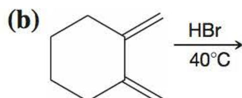


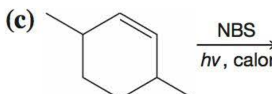
13.26 Forneça um mecanismo para a reação vista a seguir. Faça um diagrama tendo como coordenada a energia de reação que ilustre os processos cinético e termodinâmico para a reação vista a seguir.



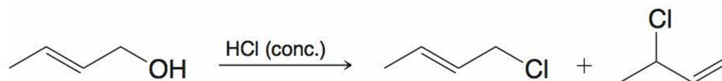
13.27 Preveja os produtos das seguintes reações:

(a) 

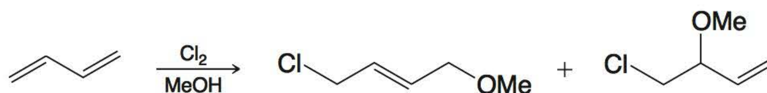
(b) 

(c) 

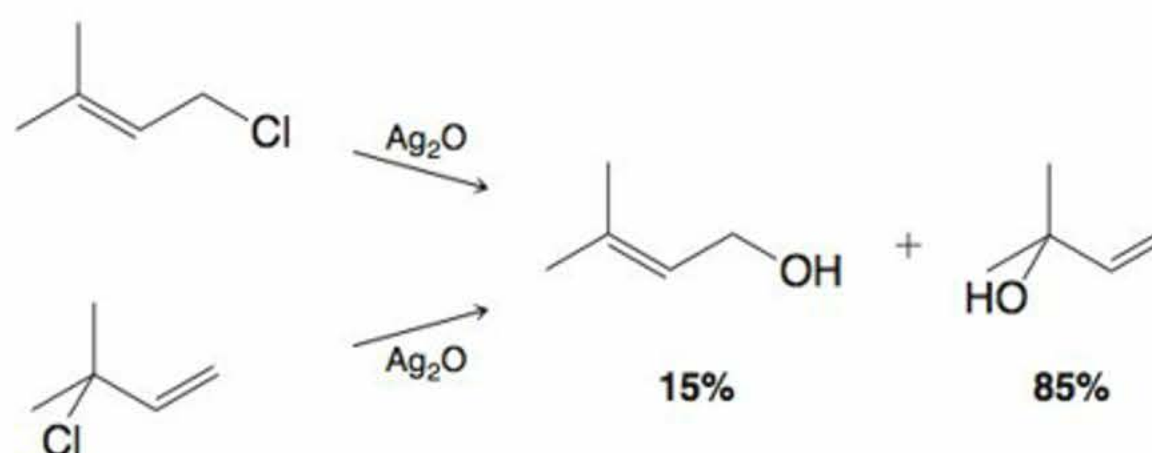
13.28 Forneça um mecanismo que explique a formação dos seguintes produtos.



13.29 Forneça um mecanismo que explique a formação dos seguintes produtos.



13.30 O tratamento do 1-cloro-3-metil-2-buteno ou do 3-cloro-3-metil-1-buteno com Ag_2O em água fornece (além do AgCl) a mesma mistura de alcoóis:



(a) Escreva um mecanismo que explique a formação desses produtos.

(b) O que poderia explicar as proporções relativas dos dois alquenos que são formados?

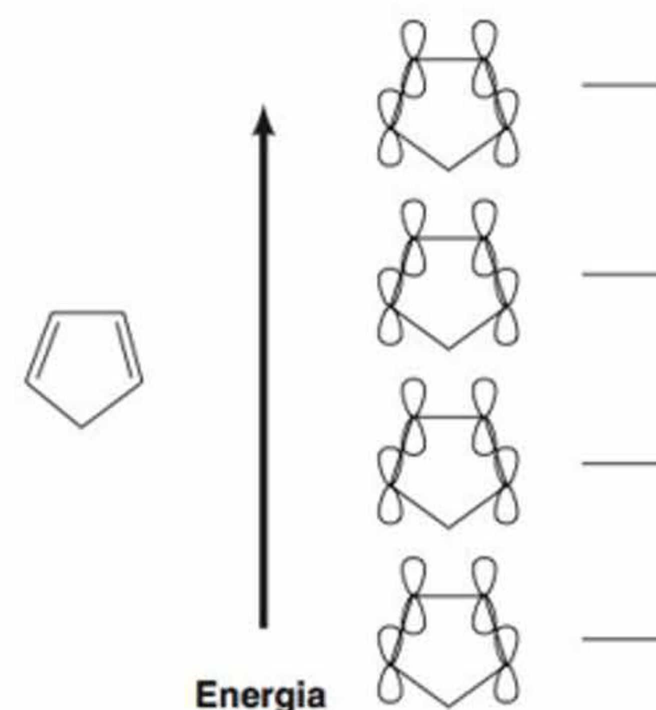
13.31 A desidroalogenação dos dialetos-1,2 (com a eliminação de dois equivalentes em quantidade de matéria de HX) normalmente leva a um alquino em vez de a um dieno conjugado. No entanto, quando o 1,2-dibromociclo-hexano é desidroalogenado, o 1,3-ciclo-hexadieno é produzido em bom rendimento. Qual fator explica isso?

13.32 O calor de hidrogenação do aleno é 298 kJ mol^{-1}, enquanto o do propino é 290 kJ mol^{-1}. **(a)** Qual composto é mais estável? **(b)** O tratamento do aleno com uma base forte faz com que ele se isomerize a propino. Explique.

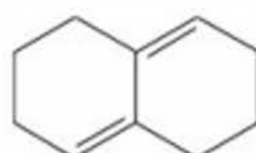
13.33 Apesar de tanto o 1-bromobutano quanto o 4-bromo-1-buteno serem haletos primários, o último sofre eliminação mais rapidamente. Como esse comportamento pode ser explicado?

REAÇÕES DE DIELS–ALDER

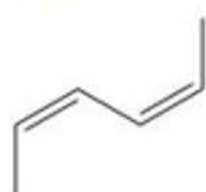
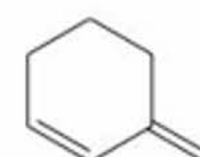
13.34 Complete a seguinte descrição por orbital molecular para o estado fundamental do ciclopentadieno. Sombreie os lóbulos apropriados para indicar os sinais das fases em cada orbital molecular de acordo com o aumento de energia dos orbitais moleculares. Assinale os orbitais HOMO e LUMO e coloque o número apropriado de elétrons em cada nível usando uma seta reta com uma única farpa para representar cada elétron.



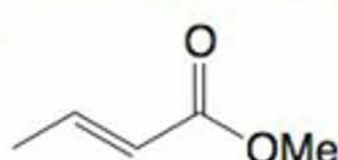
13.35 Por que a molécula mostrada a seguir, apesar de ser um dieno conjugado, não sofre uma reação de Diels–Alder?

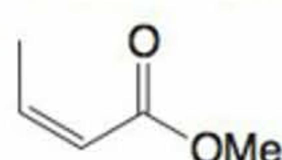


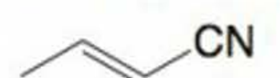
13.36 Distribua os dienos vistos a seguir em ordem de aumento de reatividade em uma reação de Diels–Alder (1 = menos reativo, 4 = mais reativo). Explique resumidamente sua distribuição.

13.37 Dê as estruturas dos produtos que seriam formados quando o 1,3-butadieno reage com cada um dos seguintes compostos:

(a) 

(b) 

(c) 

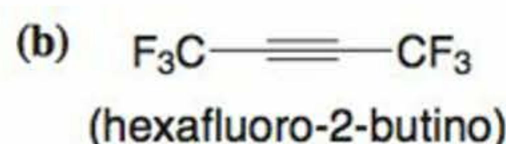
(d) 

13.38 O ciclopentadieno sofre uma reação de Diels–Alder com o eteno a 160–180°C. Escreva a estrutura do produto dessa reação.

13.39 Os compostos acetilênicos podem ser utilizados como dienófilos na reação de Diels–Alder (veja o Problema de Revisão 13.13). Escreva as estruturas para os adutos que você esperaria para a reação do 1,3-butadieno com

(a) 

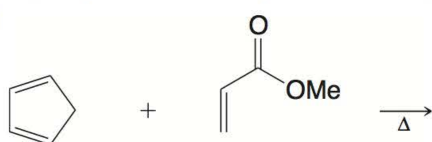
(acetilenodicarboxilato de dimetila)

(b) 

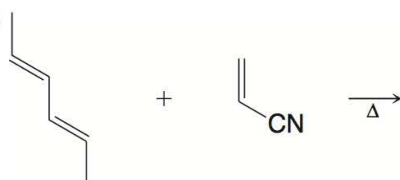
(hexafluoro-2-butino)

13.40 Preveja os produtos das reações vistas a seguir.

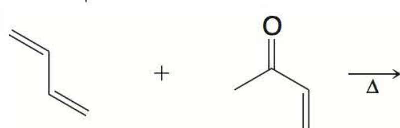
(a)



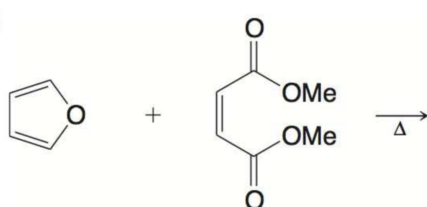
(b)



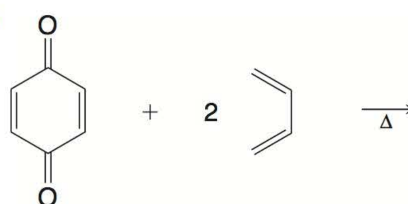
(c)



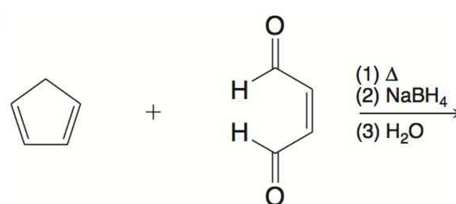
(d)



(e)



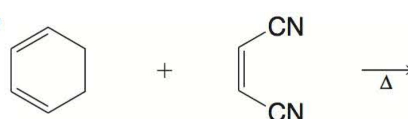
(f)



(g)

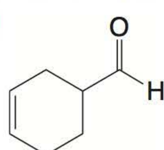


(h)

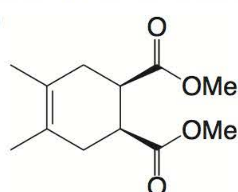


13.41 Que dieno e dienófilo você utilizaria em uma síntese de cada um dos seguintes compostos?

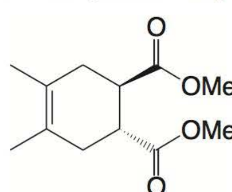
(a)



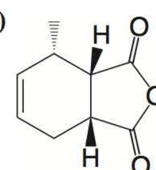
(b)



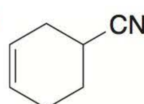
(c)



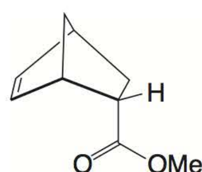
(d)



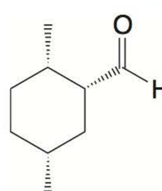
(e)



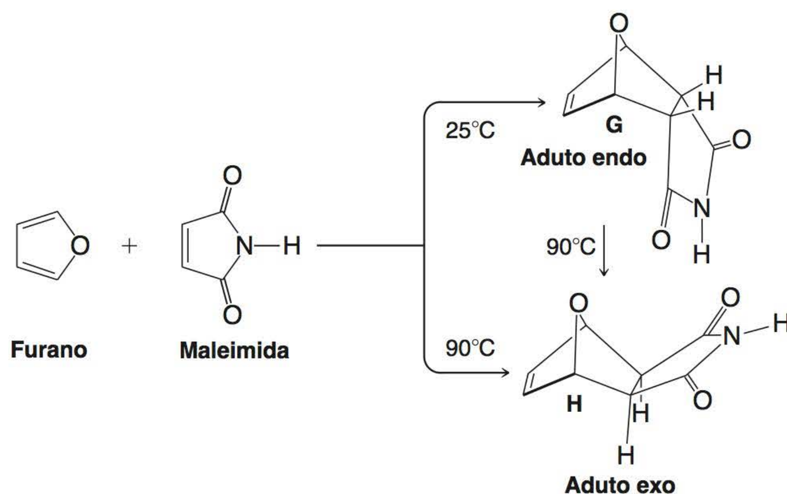
(f)



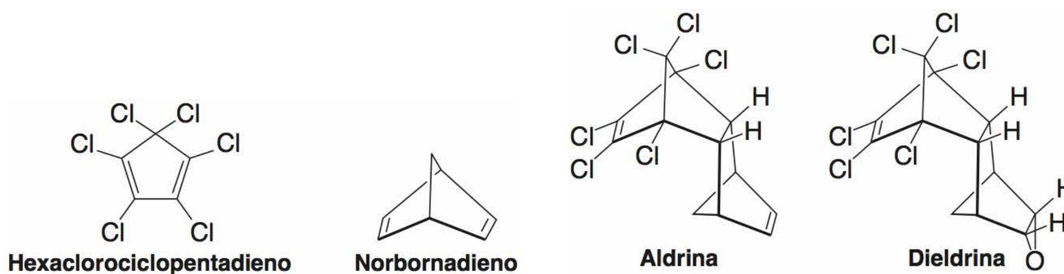
(g)



13.42 Quando o furano e a maleimida sofrem uma reação de Diels–Alder a 25°C, o produto principal é o aduto endo **G**. Entretanto, quando a reação é realizada a 90°C, o produto principal é o isômero exo **H**. O aduto endo isomeriza-se para o aduto exo quando ele é aquecido a 90°C. Proponha uma explicação que justifique esses resultados.

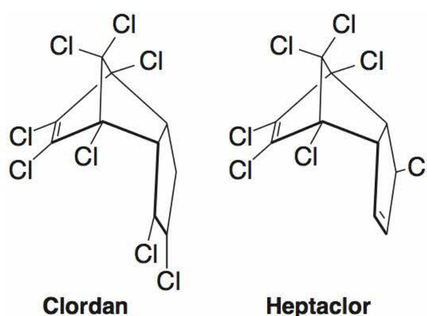


13.43 Dois controversos inseticidas "duros" são a aldrina e a dieldrina (veja a seguir). [A Agência de Proteção Ambiental norte-americana (EPA) suspendeu a utilização desses inseticidas por causa de possíveis efeitos colaterais prejudiciais e por não serem biodegradáveis.] A síntese comercial da aldrina começa com o hexaclorociclopentadieno e o norbornadieno. A dieldrina é sintetizada a partir da aldrina. Mostre como essas sínteses poderiam ser realizadas.

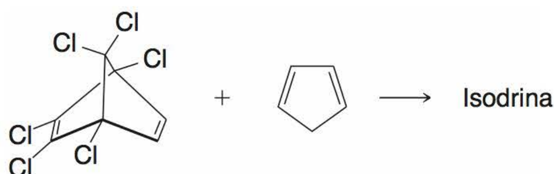


13.44 **(a)** O norbornadieno para a síntese da aldrina (Problema 13.43) pode ser preparado a partir do ciclopentadieno e do acetileno. Mostre a reação envolvida. **(b)** Ele também pode ser preparado deixando-se o ciclopentadieno reagir com o cloreto de vinila e tratando-se o produto com uma base. Esboce essa síntese.

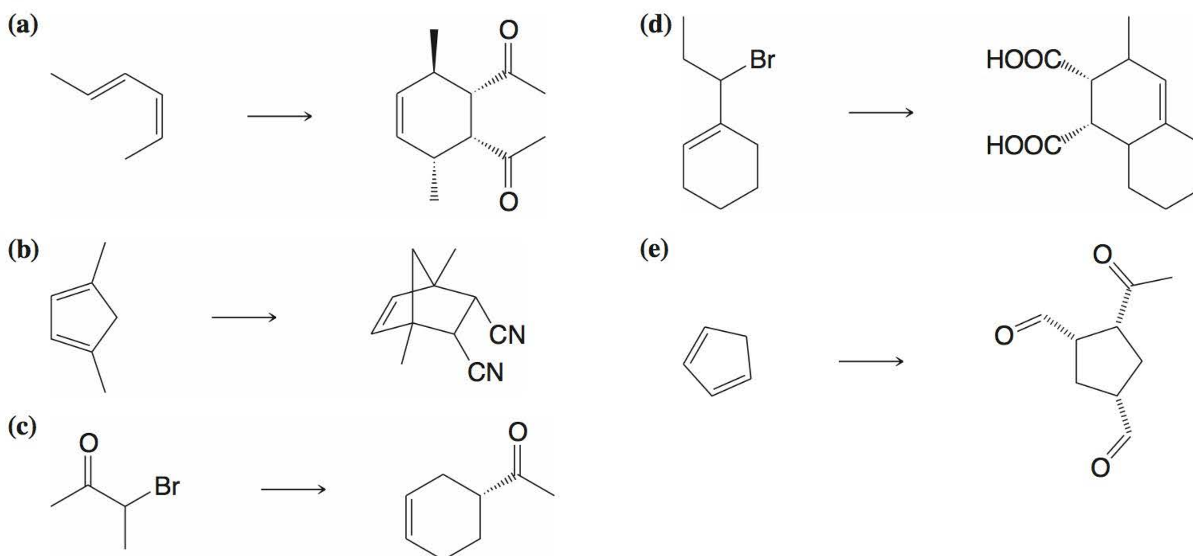
13.45 Dois outros inseticidas duros (veja o Problema 13.43) são o clordan e o heptaclor. Suas sínteses comerciais começam com o ciclopentadieno e o hexaclorociclopentadieno. Mostre como essas sínteses poderiam ser realizadas.



13.46 A isodrina, um isômero da aldrina, é obtida quando o ciclopentadieno reage com o hexacloronorbornadieno, mostrado aqui. Proponha uma estrutura para a isodrina.

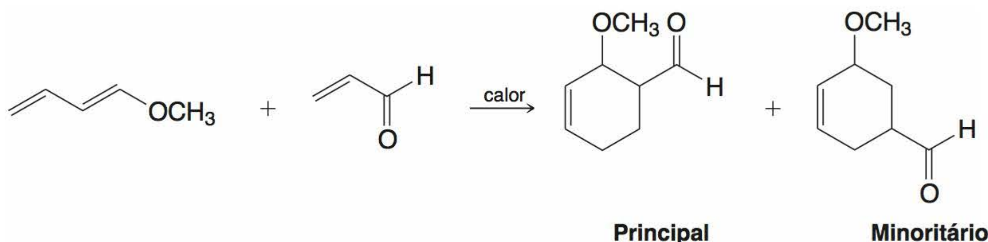


13.47 Forneça os reagentes necessários para realizar as transformações sintéticas vistas a seguir. Mais do que uma etapa pode ser necessária.



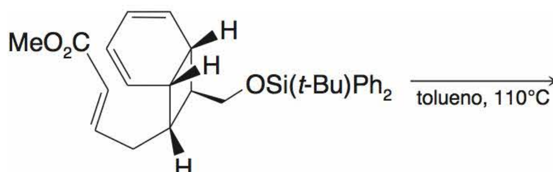
Problemas de Desafio

13.48 Explique as quantidades de produtos formados na reação vista a seguir com base na polaridade do dieno e do dienófilo, como previsto pelas estruturas de ressonância contribuintes para cada um dos produtos.



13.49 A mistura de furano (Problema 13.42) com anidrido maleico em éter dietílico produz um sólido cristalino com um ponto de fusão de 125°C. Entretanto, quando ocorre a fusão desse composto, pode-se observar que o fundido libera um gás. Caso se deixe o fundido se ressolidificar, descobre-se que ele não se funde mais a 125°C, mas, em vez disso, ele se funde a 56°C. Consulte um manual de química apropriado e forneça uma explicação para o que ocorre.

13.50 Desenhe a estrutura do produto da seguinte reação (formado durante uma síntese de um dos ácidos endiândricos realizada por K. C. Nicolaou):



13.51 Desenhe todas as estruturas contribuintes de ressonância e o híbrido de ressonância para o carbocátion que resultaria da ionização do bromo a partir do 5-bromo-1,3-pentadieno. Consulte na internet um mapa de potencial eletrostático para o carbocátion pentadienila. Com base no modelo, qual é a estrutura de ressonância contribuinte mais importante para esse cátion? Ela é consistente com o que você teria previsto baseado no seu conhecimento das estabilidades relativas dos carbocátions? Por que é consistente ou por que não é consistente?

Problemas para Trabalho em Grupo

1. Elucide as estruturas dos compostos de **A** a **I** no seguinte problema de "mapa rodoviário". Especifique quaisquer reagentes que faltam.

A (C_5H_8) + **B** (C_9H_{10}) ⟶ **C** ⟶ (mCPBA (ou RCO_3H)) CH_3, O, CH_3, C_6H_5 + CH_3, O, CH_3, C_6H_5

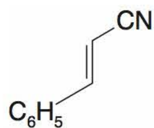
(+ os isômeros correspondentes do 1,4-dimetil-2-fenil)

A (C_5H_8) ↓ Br_2, morno (1 equivalente molar) **F** ↓ CH_3ONa (2 equivalentes molares) **G** ↓ HBr (sem ROOR) **H** ↓ $KOC(CH_3)_3$, calor **I** ($C_7H_{14}O_2$) ⟶ (reagentes?) OH, OCH_3, OCH_3

D (C_9H_{12}) ↑ NBS, ROOR, calor **E** ↑ NaOEt, calor **B** (C_9H_{10})

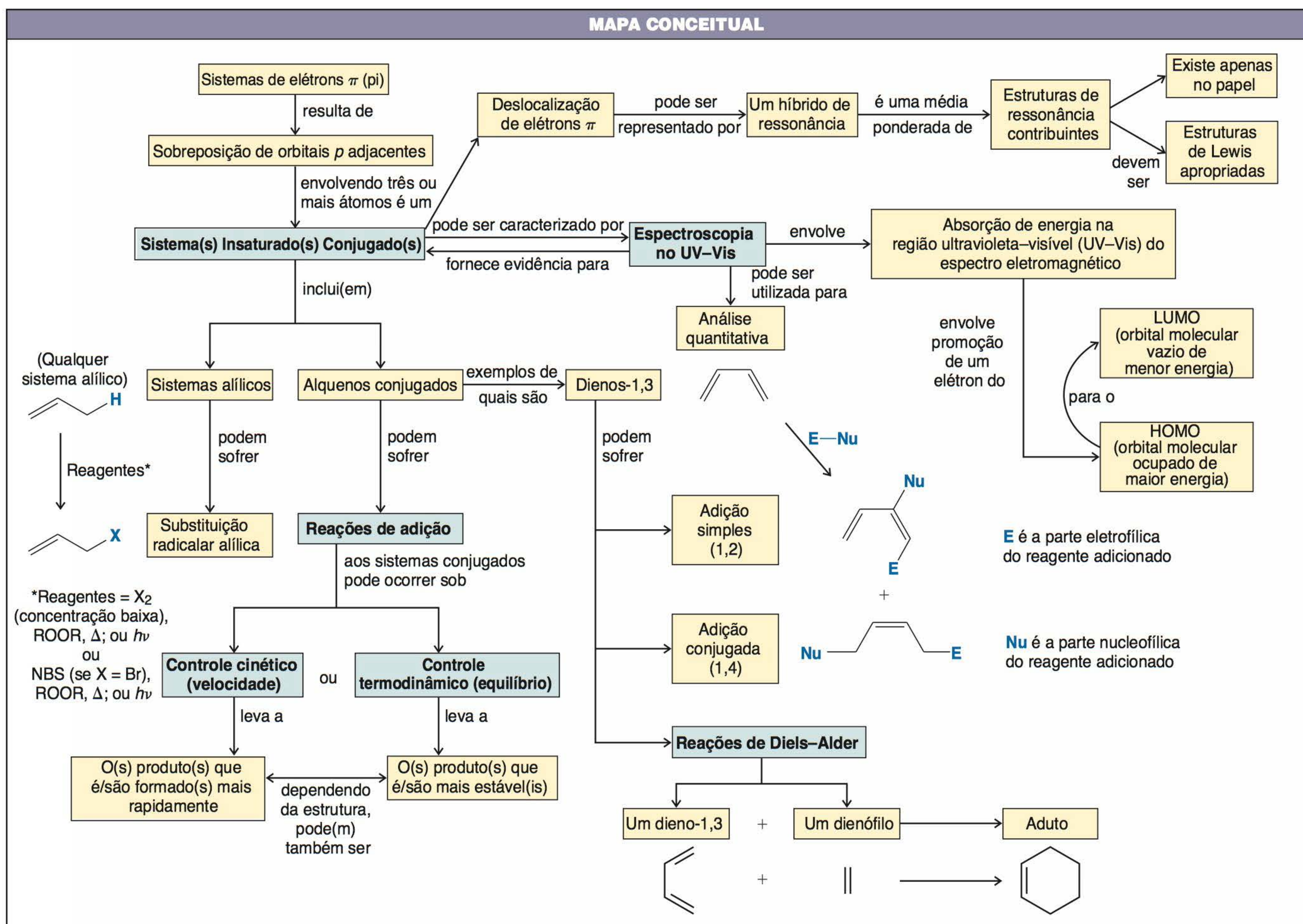
2. **(a)** Escreva as reações que mostram como você poderia converter o 2-metil-2-buteno no 2-metil-1,3-butadieno.
(b) Escreva as reações para mostrar como você poderia converter o etilbenzeno no seguinte composto:





(c) Escreva as estruturas para os vários adutos de Diels–Alder que poderiam resultar na reação do 2-metil-1,3-butadieno com o composto mostrado no item (b).

MAPA CONCEITUAL

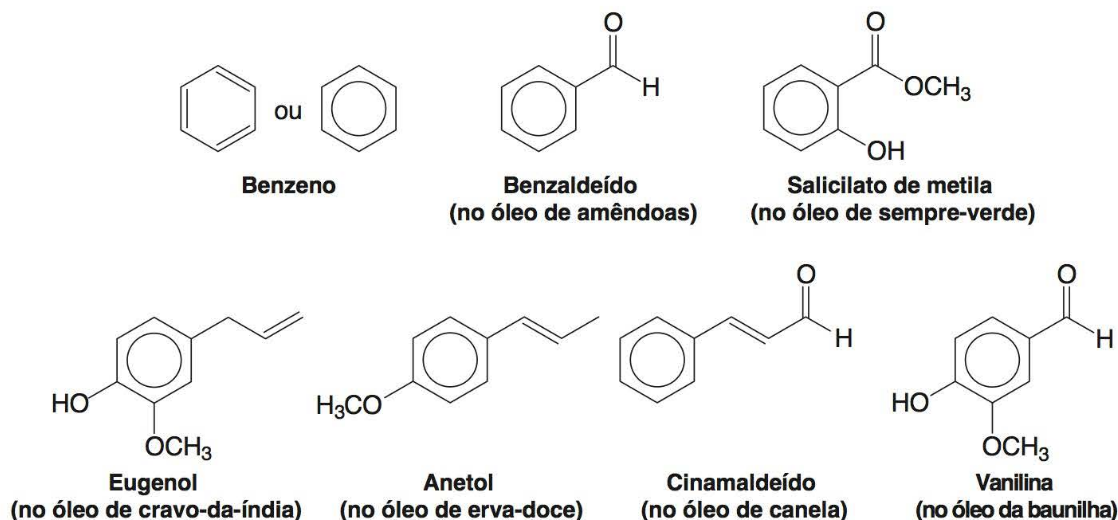


Compostos Aromáticos

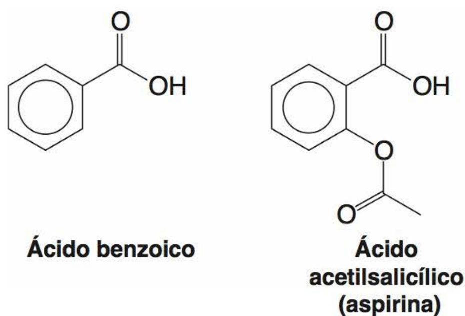


Nas conversas do dia a dia, a palavra "aromático" invoca associações agradáveis – o cheiro de café fresco ou de um pão doce de canela. Associações similares ocorreram no passado na história da química orgânica, quando compostos "aromáticos" prazerosos foram isolados a partir de óleos naturais produzidos por vegetais. À medida que as estruturas desses compostos eram elucidadas, descobriu-se que várias delas continham uma unidade estrutural altamente insaturada de seis carbonos que também era encontrada no benzeno. Esta estrutura especial de anel tornou-se conhecida como um anel benzênico, e os compostos aromáticos contendo um anel benzênico tornaram-se parte de uma grande família de compostos atualmente classificados como aromáticos, muito mais com base nas suas estruturas eletrônicas do que nos seus odores.

Os compostos vistos a seguir são alguns exemplos de compostos aromáticos, incluindo o próprio benzeno. Nessas fórmulas prenunciamos nossa discussão das propriedades especiais do anel benzênico utilizando um círculo dentro de um hexágono para representar os seis elétrons π e o anel de seis membros desses compostos, considerando que antes tínhamos mostrado os anéis benzênicos apenas como indicado pela fórmula a seguir, à esquerda, para o benzeno.



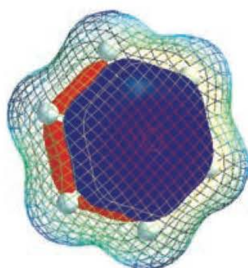
Com o passar do tempo, os químicos descobriram ou sintetizaram muitos compostos com anéis benzênicos que não tinham cheiro, tais como o ácido benzoico e o ácido acetilsalicílico (a aspirina).



14.1 *A Descoberta do Benzeno*

Neste capítulo, abordaremos em detalhes os princípios estruturais que formam a base de como o termo "aromático" é utilizado atualmente. Veremos também como a estrutura do benzeno se mostrou tão difícil de compreender. Mesmo o benzeno tendo sido descoberto em 1825, um entendimento razoavelmente claro de sua estrutura só surgiu com o desenvolvimento da mecânica quântica na década de 1920.

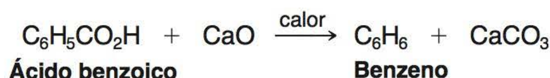
- Como vimos anteriormente, dois tipos de fórmulas são comumente utilizadas para representar os anéis benzênicos. A tradicional representação na forma de estrutura em bastão permite uma descrição mais fácil dos mecanismos envolvendo os elétrons π, como precisaremos fazer nos capítulos posteriores, enquanto a notação de um círculo dentro do hexágono sugere melhor a estrutura e as propriedades dos anéis benzênicos.



Um dos orbitais moleculares π do benzeno visto através de uma representação em malha de seu potencial eletrostático na sua superfície de van der Waals.

O estudo da classe de compostos que os químicos orgânicos chamam de compostos aromáticos (Seção 2.1D) começou com a descoberta em 1825 de um novo hidrocarboneto pelo químico inglês Michael Faraday (Royal Institution). Faraday chamou esse novo hidrocarboneto de "bicarbureto de hidrogênio"; agora o chamamos de benzeno. Faraday isolou o benzeno a partir de um gás de iluminação comprimido que tinha sido produzido por pirólise de óleo de baleia.

Em 1834 o químico alemão Eilhardt Mitscherlich (Universidade de Berlim) sintetizou o benzeno através de aquecimento do ácido benzoico com óxido de cálcio. Utilizando medidas de massa específica de vapor, Mitscherlich mostrou ainda que o benzeno tinha a fórmula molecular C_6H_6:



$$\underset{\textbf{Ácido benzoico}}{C_6H_5CO_2H} + CaO \xrightarrow{\text{calor}} \underset{\textbf{Benzeno}}{C_6H_6} + CaCO_3$$

A fórmula molecular em si era surpreendente. O benzeno tem *apenas tantos átomos de hidrogênio quantos átomos de carbono*. Muitos compostos que eram conhecidos então tinham uma proporção muito maior de átomos de hidrogênio, normalmente duas vezes mais. O benzeno com a fórmula de C_6H_6 deveria ser um composto altamente insaturado porque tem um índice de deficiência de hidrogênio igual a 4. Eventualmente, os químicos começaram a admitir que o benzeno era um membro de uma nova classe de compostos orgânicos com propriedades anormais e interessantes. **Como veremos na Seção 14.3, o benzeno não mostra o comportamento esperado de um composto altamente insaturado.**

Durante a última parte do século XIX a teoria de valência de Kekulé–Couper–Butlerov foi aplicada sistematicamente a todos os compostos orgânicos conhecidos. Um resultado desse esforço foi o posicionamento dos compostos orgânicos em uma de duas amplas categorias; os compostos foram classificados como **alifáticos** ou **aromáticos**. Ser classificado como alifático significava, então, que o comportamento químico de um composto era "semelhante ao da gordura". (Agora isto significa que o composto reage de maneira semelhan-

te a um alcano, a um alqueno, a um alquino, ou a um dos seus derivados.) Ser classificado como aromático significava, então, que o composto tinha uma razão hidrogênio-carbono baixa e que ele era "perfumado". Muitos dos compostos aromáticos mais antigos eram obtidos a partir de bálsamos, resinas, ou óleos essenciais.

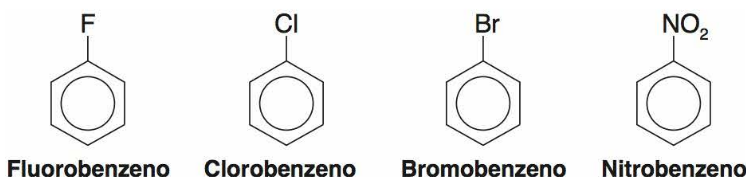
Kekulé foi o primeiro a reconhecer que todos esses compostos aromáticos antigos contêm unidades de seis carbonos e que conseguem reter essa unidade de seis carbonos através de muitas transformações e degradações químicas. O benzeno foi eventualmente reconhecido como o composto-pai dessa nova série.

14.2 *Nomenclatura dos Derivados Benzênicos*

Dois sistemas são utilizados para dar nomes aos benzenos monossubstituídos.

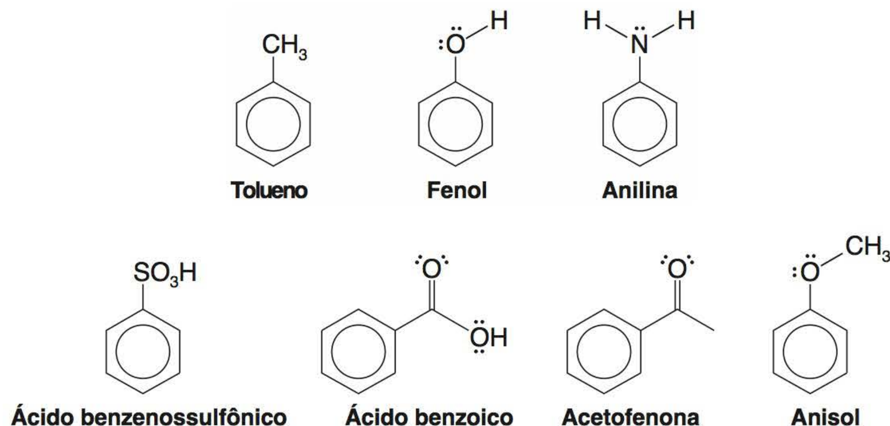
- Em determinados compostos, o *benzeno* é o nome principal e o substituinte é simplesmente indicado por um prefixo.

Temos, por exemplo,



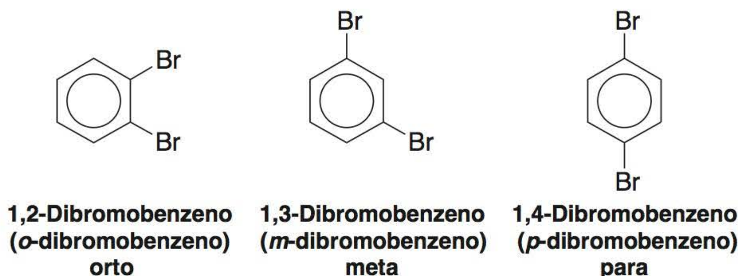
- Para outros compostos, o substituinte e o anel benzênico tomados conjuntamente podem formar um novo nome principal.

O metilbenzeno é normalmente chamado de *tolueno,* o hidroxibenzeno é quase sempre chamado de *fenol* e o aminobenzeno é quase sempre chamado de *anilina*. Esses e outros exemplos são indicados aqui:

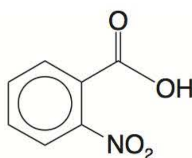


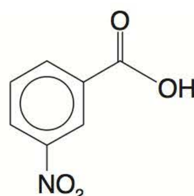
- Quando dois substituintes estão presentes, as suas posições relativas são indicadas pelos prefixos ***orto-***, ***meta-*** e ***para-*** (abreviados como ***o-***, ***m-*** e ***p-***) ou através da utilização de números.

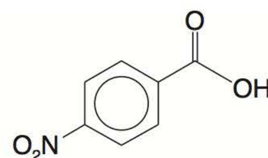
Para os dibromobenzenos temos



e para os ácidos nitrobenzoicos

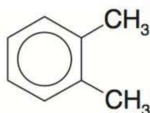


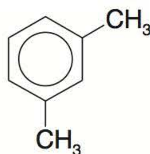


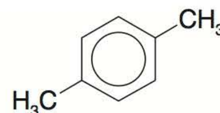


Ácido 2-nitrobenzoico (ácido *o*-nitrobenzoico) **Ácido 3-nitrobenzoico (ácido *m*-nitrobenzoico)** **Ácido 4-nitrobenzoico (ácido *p*-nitrobenzoico)**

Os dimetilbenzenos são normalmente chamados de *xilenos*:



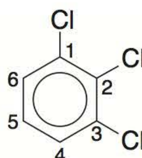


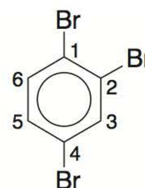


1,2-Dimetilbenzeno (*o*-xileno) **1,3-Dimetilbenzeno (*m*-xileno)** **1,4-Dimetilbenzeno (*p*-xileno)**

- Se mais de dois grupos estão presentes no anel benzênico, suas posições devem ser indicadas através da utilização de *números*.

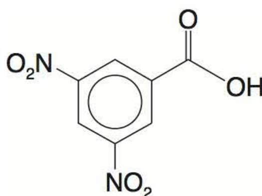
Como exemplos, considere os dois compostos seguintes:

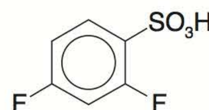




1,2,3-Triclorobenzeno **1,2,4-Tribromobenzeno (*não* 1,3,4-tribromobenzeno)**

- O anel benzênico é numerado de tal forma a fornecer ***os menores números possíveis para os substituintes***.
- Quando mais de dois substituintes estão presentes e os substituintes são diferentes, eles são relacionados em ordem alfabética.
- Quando um substituinte é aquele que, quando tomado junto com o anel benzênico fornece um novo nome-base, supõe-se que aquele substituinte está na posição 1 e o novo nome principal é utilizado.





Ácido 3,5-dinitrobenzoico **Ácido 2,4-difluorobenzenossulfônico**

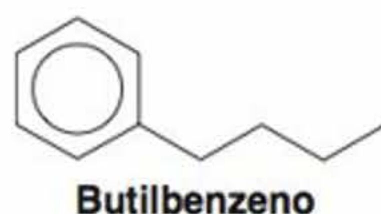
Dica Útil

Observe as abreviações para os grupos de aromáticos comuns.

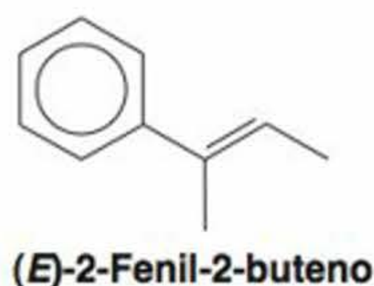
- Quando o grupo C_6H_5— recebe o nome como substituinte, ele é chamado de grupo **fenila**. O grupo fenila é normalmente abreviado como C_6H_5—, Ph — ou φ—.

Um hidrocarboneto constituído de uma cadeia saturada e um anel benzênico normalmente recebe o nome como um derivado da unidade estrutural maior. Entretanto, se a cadeia é insaturada, o composto pode receber o nome como um derivado daquela cadeia, independentemente do tamanho do anel. A seguir vemos alguns exemplos:

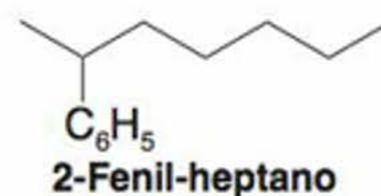




Butilbenzeno



(*E*)-2-Fenil-2-buteno



2-Fenil-heptano

- O nome **benzila** é um nome alternativo para o grupo fenilmetila. Ele é algumas vezes abreviado como Bn.



O grupo benzila (o grupo fenilmetila)

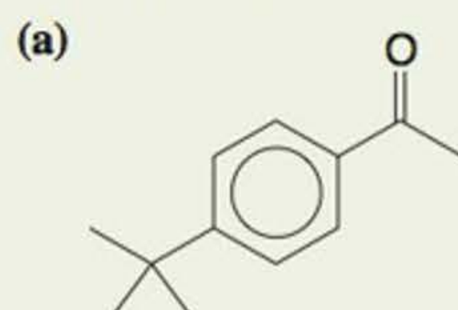


Cloreto de benzila (cloreto de fenilmetila ou BnCl)

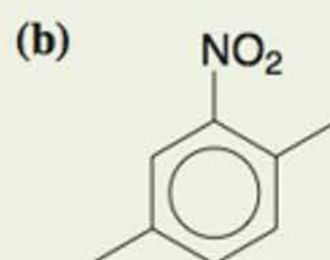
Problema Resolvido 14.1

Forneça um nome para cada um dos compostos vistos a seguir.

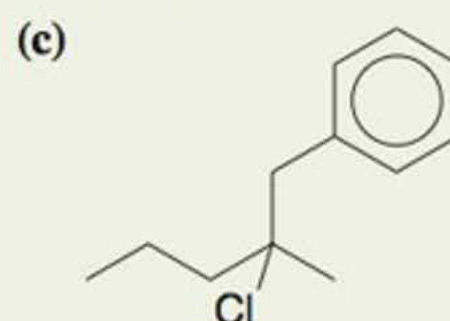
(a)



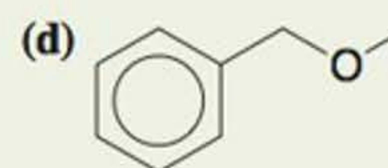
(b)



(c)



(d)

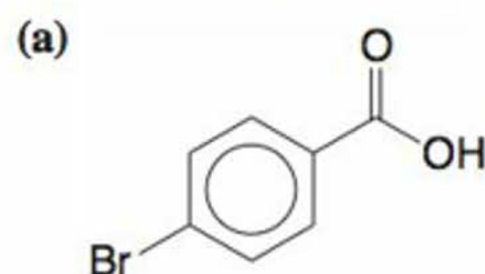


ESTRATÉGIA E RESPOSTA Em cada composto olhamos primeiro para ver se está presente uma unidade comumente chamada de anel benzênico. Se não, consideramos se o composto pode ser nomeado como um simples derivado do benzeno, ou se o composto incorpora o anel de benzeno como um grupo fenila ou benzila. Em (a), reconhecemos a unidade estrutural comum da acetofenona e encontramos um grupo *terc*-butila na posição para. O nome é, portanto, *p-terc*-butilacetofenona ou 4-*terc*-butilacetofenona. O composto (b), tendo três substituintes no anel, deve ter seus substituintes nomeados em ordem alfabética e as suas posições devem ser numeradas. O nome é 1,4-dimetil-2-nitrobenzeno. Em (c) parece ser um grupo benzílico, mas o anel benzênico pode ser considerado um substituinte na cadeia alquílica, por isso é chamado de fenil no presente caso. O nome é 2-cloro-2-metil-l-fenilpentano. Como (d) contém um grupo éter funcional, nós o nomeamos de acordo com os grupos ligados ao oxigênio etílico. O nome é benzil etil éter ou etil fenilmetil éter.

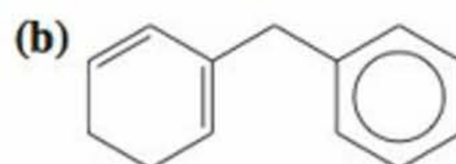
Problema de Revisão 14.1

Dê um nome para cada um dos seguintes compostos.

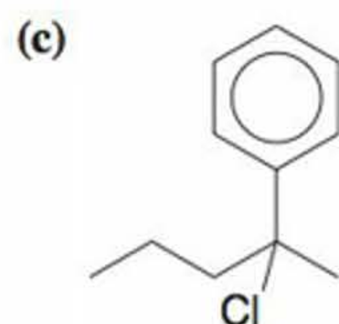
(a)



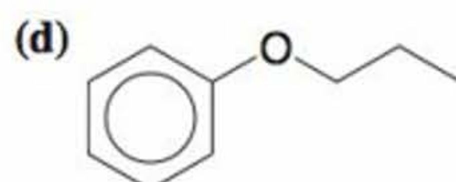
(b)



(c)



(d)



14.3 Reações do Benzeno

Na metade do século XIX, o benzeno apresentou-se aos químicos como um verdadeiro enigma. Eles sabiam, a partir da sua fórmula (Seção 14.1), que o benzeno era altamente

insaturado e esperavam que ele reagisse como tal. Eles esperavam que ele reagisse como um alqueno descorando o bromo em tetracloreto de carbono através da *adição de bromo*. Eles esperavam que ele trocasse a cor do permanganato de potássio aquoso ao ser *oxidado*, que ele *sofresse adição de hidrogênio* facilmente na presença de um catalisador metálico, e que ele *sofresse adição de água* na presença de ácidos fortes.

O benzeno não sofre nenhuma dessas reações. Quando o benzeno é tratado com bromo em tetracloreto de carbono no escuro ou com permanganato de potássio ou com ácidos diluídos, nenhuma das reações esperadas ocorre. O benzeno não sofre adição de hidrogênio na presença de níquel finamente dividido, mas apenas a altas temperaturas e sob altas pressões.



O benzeno *reage* com o bromo, mas apenas na presença de um catalisador ácido de Lewis como o brometo férrico. Entretanto, muito surpreendentemente, ele não reage através de adição, mas através de *substituição* — **substituição do benzeno**.

Substituição



A substituição é observada.

Adição



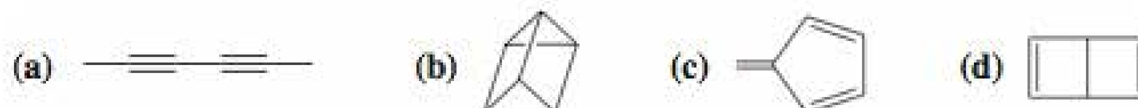
A adição não é observada.

Quando o benzeno reage com o bromo, *apenas um monobromobenzeno* é formado. Isto é, apenas um composto com a fórmula C_6H_5Br é encontrado dentre os produtos. Semelhantemente, quando o benzeno é clorado, resulta em *apenas um monoclorobenzeno*.

Duas explicações possíveis podem ser fornecidas para essas observações. A primeira é que apenas um dos seis átomos de hidrogênio no benzeno é reativo frente a esses reagentes. A segunda é que todos os seis átomos de hidrogênio no benzeno são equivalentes e a substituição de qualquer um deles por um substituinte resulta no mesmo produto. Como veremos, a segunda explicação é a correta.

Problema de Revisão 14.2

Estão relacionados a seguir quatro compostos que têm fórmula molecular C_6H_6. Qual desses compostos produziria apenas um produto monossubstituído se, por exemplo, um hidrogênio fosse substituído pelo bromo?



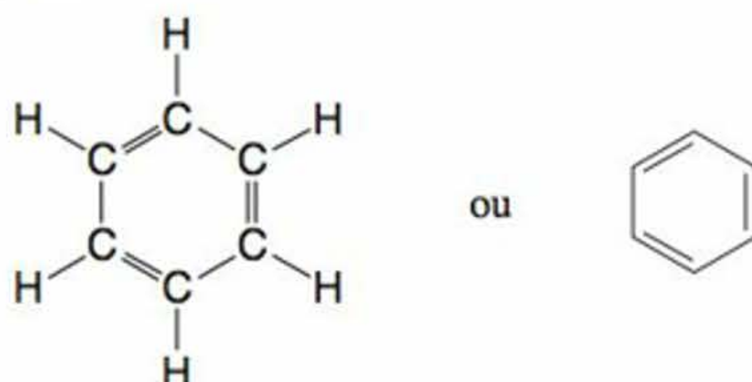
14.4 *A Estrutura de Kekulé para o Benzeno*

Em 1865, August Kekulé, o criador da teoria estrutural (Seção 1.3), propôs a primeira estrutura exata para o benzeno,* uma estrutura que ainda hoje é utilizada (apesar de, como

*Em 1861 o químico austríaco Johann Josef Loschmidt representou o anel benzênico com um círculo, mas ele não tentou indicar como os átomos de carbono estavam exatamente posicionados no anel.

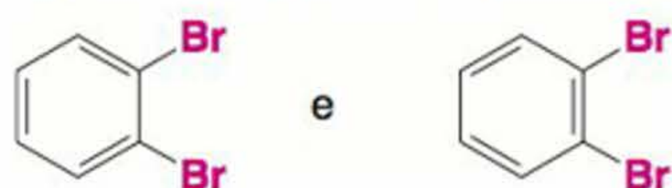


veremos em breve, fornecermos a ela um significado diferente daquele dado por Kekulé). Kekulé sugeriu que os átomos de carbono do benzeno estão em um anel e estão ligados entre si através de ligações simples e duplas alternadas, havendo um átomo de hidrogênio ligado a cada átomo de carbono. Essa estrutura satisfez as exigências da teoria estrutural de que os átomos de carbono formam quatro ligações e de que todos os átomos de hidrogênio do benzeno são equivalentes:



A fórmula de Kekulé para o benzeno

Entretanto, logo surgiu um problema com a **estrutura de Kekulé**. A estrutura de Kekulé prevê que deve haver dois 1,2-dibromobenzenos diferentes, mas não há. Em um desses compostos hipotéticos (a seguir), os átomos de carbono que contêm os bromos estão separados por uma ligação simples e, no outro, eles estão separados por uma ligação dupla.



Estes 1,2-dibromobenzenos não existem como isômeros.

- *Entretanto, apenas um 1,2-dibromobenzeno já foi encontrado.*

Para acomodar essa objeção, Kekulé propôs que as duas formas de benzeno (e dos derivados benzênicos) estão em um estado de equilíbrio e esse equilíbrio é tão rapidamente estabelecido que impede isolar-se separadamente os compostos. Portanto, os dois 1,2-dibromobenzenos estariam também rapidamente equilibrados, e isso explicaria por que os químicos não tinham sido capazes de isolar as duas formas.



Não existe tal equilíbrio entre os isômeros de ligação do anel benzênico.

- Agora sabemos que essa proposta estava errada e que *tal equilíbrio não existe*.

Entretanto, a formulação de Kekulé para a estrutura do benzeno foi um importante passo à frente e, por várias razões práticas, ela é utilizada até hoje. Entretanto, entendemos o seu significado de maneira diferente.

A tendência do benzeno de reagir através de substituição em vez de através de adição deu origem a outro conceito de aromaticidade. Um composto ser chamado de aromático significa, experimentalmente, que ele fornece reações de substituição em vez de reações de adição, mesmo que seja altamente insaturado.

Antes de 1900, os químicos admitiam que o anel de ligações simples e duplas alternadas era a característica estrutural que dava origem às propriedades aromáticas. Uma vez que o benzeno e os derivados benzênicos (isto é, os compostos com anéis de seis membros) eram os únicos compostos aromáticos conhecidos, os químicos naturalmente procuraram outros exemplos. O composto ciclo-octatetraeno parecia ser um provável candidato.



Ciclo-octatetraeno

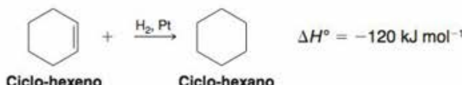
Em 1911, Richard Willstätter teve sucesso em sintetizar o ciclo-octatetraeno. Entretanto, Willstätter descobriu que esse composto não era totalmente parecido com o benzeno. O ciclo-octatetraeno reage com o bromo através de adição, sofre adição de hidrogênio rapi-

damente, é oxidado por soluções de permanganato de potássio e, assim, ele é claramente *não aromático*. Embora essas descobertas devam ter sido um forte desapontamento para Willstätter, elas foram muito significativas pelo que não provaram. Os químicos, em virtude desses resultados, tiveram que investigar mais profundamente para descobrir a origem da aromaticidade do benzeno.

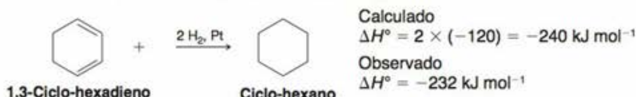
14.5 A Estabilidade Termodinâmica do Benzeno

Vimos que o benzeno mostra comportamento anormal ao sofrer reações de substituição quando, baseados na sua estrutura de Kekulé, deveríamos esperar que ele sofresse adição. O benzeno é anormal em outro sentido: ele é *mais estável termodinamicamente* do que a estrutura de Kekulé sugere. Para ver como, considere os seguintes resultados termoquímicos.

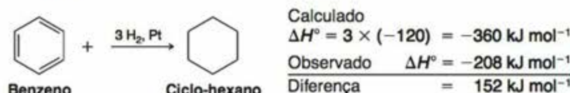
O ciclo-hexeno, um anel de seis membros contendo uma ligação dupla, pode ser hidrogenado facilmente a ciclo-hexano. Quando o $\Delta H°$ para essa reação é medido, encontra-se -120 kJ mol^{-1}, muito mais parecido que de qualquer alqueno semelhantemente substituído:



Esperaríamos que a hidrogenação do 1,3-ciclo-hexadieno liberaria aproximadamente duas vezes mais calor e, assim, teria um $\Delta H°$ igual a aproximadamente -240 kJ mol^{-1}. Quando esse experimento é realizado, o resultado é $\Delta H° = -232$ kJ mol^{-1}. Esse resultado é bastante próximo ao que calculamos, e a diferença pode ser explicada levando-se em conta o fato de os compostos contendo ligações duplas conjugadas serem normalmente um pouco mais estáveis do que aqueles que contêm ligações duplas isoladas (Seção 13.8):



Se estendermos esse tipo de raciocínio, e se o benzeno for simplesmente 1,3,5-ciclo-hexatrieno, a previsão será a de que o benzeno libere aproximadamente 360 kJ mol^{-1} [$3 \times (-120)$] quando for hidrogenado. Quando o experimento realmente é realizado, o resultado é surpreendentemente diferente. A reação é exotérmica, mas a liberação de calor é de apenas 208 kJ mol^{-1}:



Quando esses resultados são representados como na Fig. 14.1, torna-se claro que o benzeno é muito mais estável do que calculamos ser. De fato, ele é mais estável do que o hipotético 1,3,5-ciclo-hexatrieno em 152 kJ mol^{-1}. Essa diferença entre a quantidade de calor realmente liberada e aquela calculada com base nas estruturas de Kekulé é, hoje, chamada de **energia de ressonância** do composto.

14.6 Teorias Modernas da Estrutura do Benzeno

Foi a partir do desenvolvimento da mecânica quântica na década de 1920 que o comportamento anormal e a estabilidade do benzeno começaram a ser entendidos. A mecânica quântica, como temos visto, produz duas maneiras de visualizar as ligações nas moléculas: a teoria de ressonância e a teoria do orbital molecular. Vamos ver agora como ambas se aplicam ao benzeno.



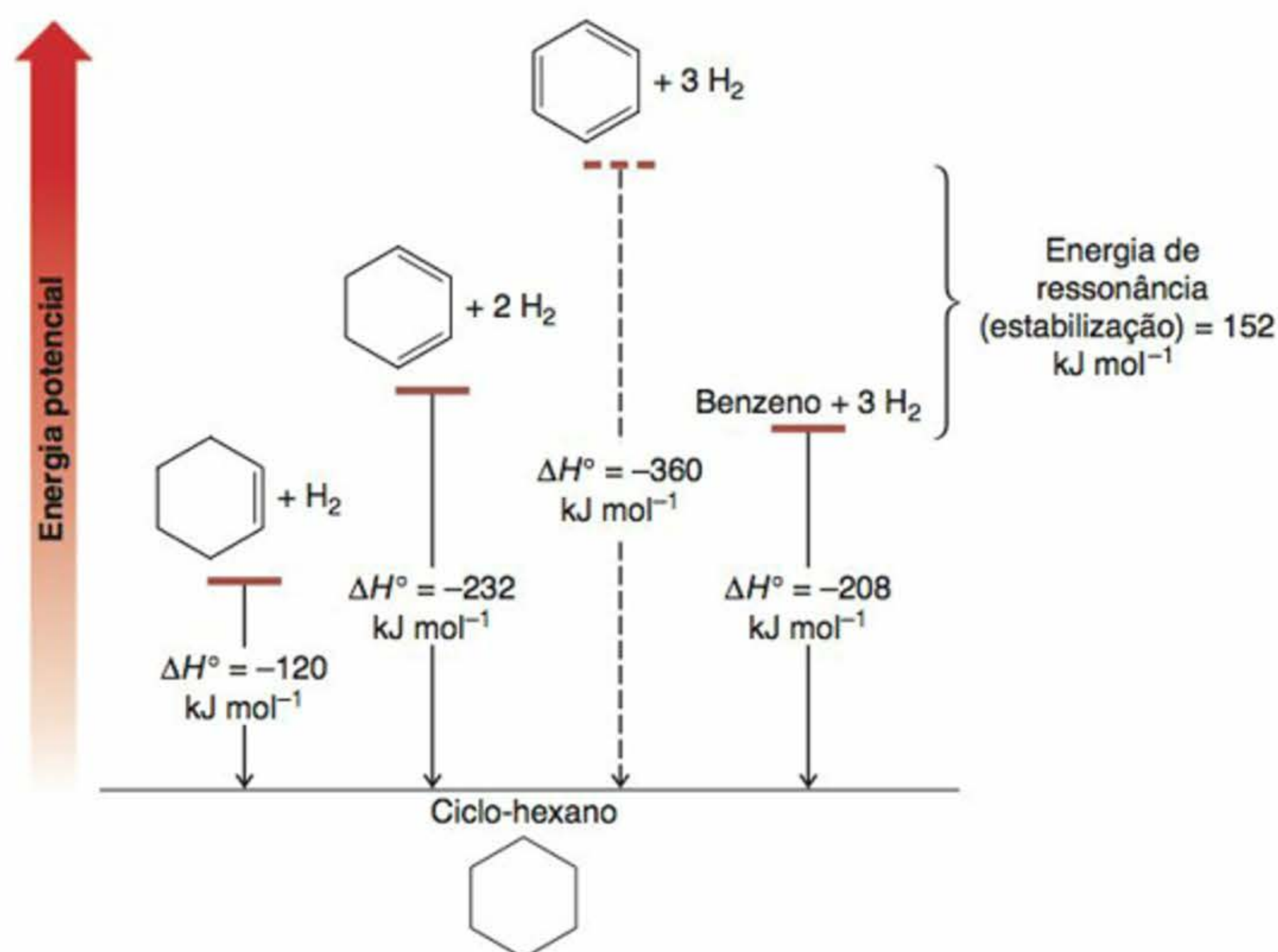


Figura 14.1 Estabilidades relativas do ciclo-hexeno, do 1,3-ciclo-hexadieno, do 1,3,5-ciclo-hexatrieno (hipotético) e do benzeno.

14.6A A Explicação da Estrutura do Benzeno pela Ressonância

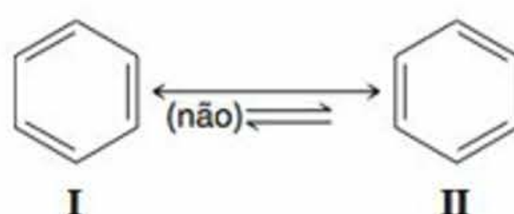
Um postulado básico da teoria de ressonância (Seções 1.8 e 13.5) é que quando duas ou mais estruturas de Lewis podem ser escritas para uma molécula e elas *diferem apenas nas posições de seus elétrons*, nenhuma das estruturas estará em completa concordância com as propriedades químicas e físicas do composto. Se admitirmos isso, podemos agora entender a verdadeira natureza das duas estruturas de Kekulé (**I** e **II**) para o benzeno.

- As duas estruturas de Kekulé **I** e **II**, vistas a seguir, diferem apenas nas posições de seus elétrons; elas não representam duas moléculas separadas no equilíbrio como Kekulé havia previsto.

Em vez disso, as estruturas **I** e **II** são tão próximas quanto podemos considerar para uma estrutura para o benzeno dentro das limitações de sua fórmula molecular, das regras clássicas de valência e do fato de os seis átomos de hidrogênio serem quimicamente equivalentes. O problema com as estruturas de Kekulé é que elas são estruturas de Lewis, e as estruturas de Lewis descrevem os elétrons em distribuições localizadas. (Com o benzeno, como veremos, os elétrons estão deslocalizados.) A teoria de ressonância, felizmente, não se limita a nos dizer quando esperar esse tipo de problema; ela também nos fornece uma saída.

- De acordo com a teoria de ressonância, utilizamos as estruturas de Kekulé **I** e **II**, vistas a seguir, como *contribuintes de ressonância* para uma estrutura real do benzeno, e nós as conectamos por uma seta de duas pontas, em cada ponta com farpa dupla (não duas setas separadas, que reservamos para o equilíbrio).

Os contribuintes de ressonância, enfatizamos novamente, não estão em equilíbrio. Eles não são estruturas de moléculas reais. Eles são o mais próximo que podemos considerar se estamos presos às regras simples de valência, mas eles são muito úteis em nos ajudar a visualizar a molécula real como um híbrido:



Olhe as estruturas cuidadosamente. Todas as ligações simples na estrutura **I** são ligações duplas na estrutura **II**.

- Um híbrido (uma média) das estruturas de Kekulé **I** e **II** não teria ligações simples nem ligações duplas entre os carbonos. A ordem de ligação estaria entre aquela de uma ligação simples e aquela de uma ligação dupla.

Evidências experimentais apontam para isso. Medidas espectroscópicas mostram que a molécula do benzeno é plana e que todas as suas ligações carbono–carbono têm comprimentos iguais. Além disso, os comprimentos de ligação carbono–carbono no benzeno (Fig. 14.2) são 1,39 Å, um valor entre aquele para uma ligação simples carbono–carbono entre átomos hibridizados sp^2 (1,47 Å) (veja a Tabela 13.1) e aquele para uma ligação dupla carbono–carbono (1,34 Å).

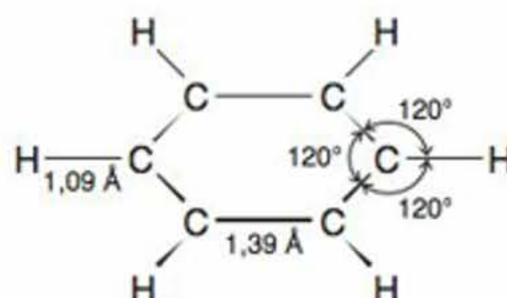


Figura 14.2 Comprimentos de ligação e ângulos no benzeno. (Somente as ligaçõe σ são mostradas.)

- A estrutura híbrida do benzeno é representada inscrevendo-se um círculo no hexágono como mostrado na fórmula **III** a seguir.



III

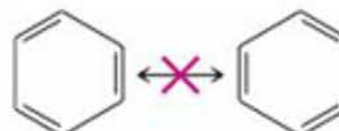
Entretanto, existem ocasiões em que uma contagem dos pares de elétrons π tem que ser feita e para esses propósitos devemos utilizar uma das estruturas de Kekulé, **I** ou **II**. Fazemos isso simplesmente porque os pares de elétrons e a contagem total de elétrons π em uma estrutura de Kekulé são óbvios, enquanto o número de pares de elétrons π representado por um círculo é ambíguo. Como veremos adiante neste capítulo, existem sistemas que têm diferentes tamanhos de anel e diferentes números de elétrons π deslocalizados que podem ser representados por um círculo. Contudo, no benzeno sabe-se que o círculo representa os seis elétrons π que estão deslocalizados sobre os seis átomos de carbono do anel.

- Uma molécula real de benzeno (representada pelo híbrido de ressonância **III**) é mais estável do que qualquer estrutura de ressonância contribuinte porque mais do que uma estrutura de ressonância equivalente podem ser elaboradas para o benzeno (**I** e **II** mostradas anteriormente).

A diferença de energia entre o hipotético 1,3,5-ciclo-hexatrieno (que se existisse teria maior energia) e o benzeno é chamada de *energia de ressonância*, e é uma indicação da estabilidade adicional do benzeno, devido à deslocalização dos elétrons.

Problema de Revisão 14.3

Se o benzeno fosse o 1,3,5-ciclo-hexatrieno, as ligações carbono–carbono seriam alternadamente longas e curtas como indicadas nas estruturas vistas a seguir. Contudo, para considerar as estruturas vistas aqui como contribuintes de ressonância (ou para conectá-las por uma seta de duas pontas) viola-se um princípio básico da teoria de ressonância. Explique.



14.6B A Explicação da Estrutura do Benzeno pela Teoria do Orbital Molecular

O fato de os ângulos de ligação dos átomos de carbono no anel do benzeno serem todos de 120° sugere fortemente que os átomos de carbono são hibridizados sp^2. Se aceitarmos essa sugestão e construirmos um anel de seis membros plano a partir de átomos de carbono sp^2, surgirá uma representação como aquela mostrada nas Figs. 14.3*a* e *b*. Nesses modelos,



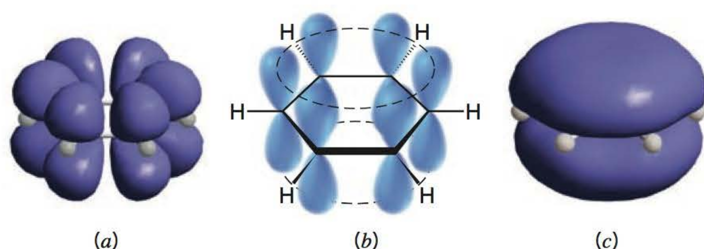


Figura 14.3 (a) Seis átomos de carbono hibridizados sp^2 se uniram em um anel (cada carbono também carrega um átomo de hidrogênio). Cada carbono tem um orbital p com lóbulos acima e abaixo do plano do anel. (b) Uma representação estilizada dos orbitais p em (a). (c) Sobreposição dos orbitais p em torno do anel resulta em um orbital molecular envolvendo as faces superior e inferior do anel. (As diferenças na fase matemática dos lóbulos do orbital não são mostradas nessas representações.)

cada carbono está hibridizado sp^2 e tem um orbital *p* disponível para a superposição com os orbitais *p* de seus carbonos vizinhos. Se considerarmos a superposição favorável desses orbitais *p* em torno de todo o anel, o resultado é o modelo mostrado na Fig. 14.3*c*.

- Como nos lembramos dos princípios da mecânica quântica (Seção 1.11), o número de orbitais moleculares em uma molécula é o mesmo número de orbitais atômicos dos quais eles são derivados, e cada orbital pode acomodar um máximo de dois elétrons se os seus spins são opostos.

Se considerarmos apenas a contribuição dos orbitais atômicos *p* dos átomos de carbono do benzeno, deverá haver seis orbitais moleculares π. Esses orbitais estão mostrados na Fig. 14.4.

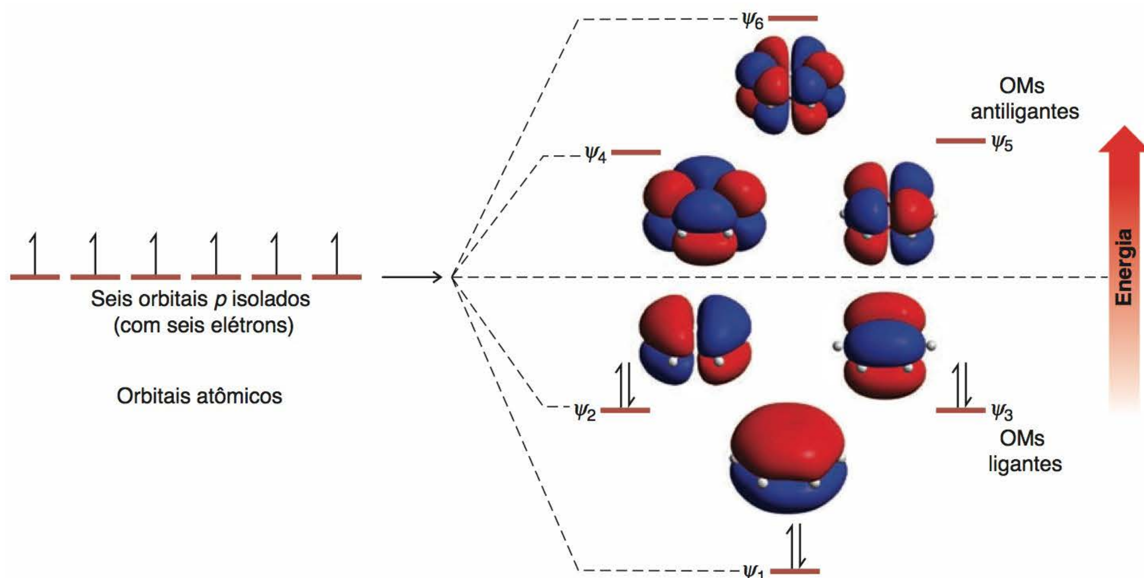


Figura 14.4
Como seis orbitais atômicos *p* (um de cada carbono do anel de benzeno) se combinam para formar seis orbitais moleculares π. Três dos orbitais moleculares têm energias menores do que um orbital *p* isolado; estes são os orbitais moleculares ligantes. Três dos orbitais moleculares têm energias maiores do que a de um orbital *p* isolado; estes são os orbitais moleculares antiligantes. Os orbitais ψ_2 e ψ_3 têm a mesma energia e são conhecidos como degenerados; o mesmo é verdade dos orbitais ψ_4 e ψ_5.

A configuração eletrônica do estado fundamental do benzeno é obtida adicionando-se seis elétrons π aos orbitais moleculares π mostrados na Fig. 14.4, começando com os orbitais de mais baixa energia. O orbital molecular π de mais baixa energia no benzeno tem sobreposição de orbitais *p* com o mesmo sinal de fase matemática em torno de toda a face de cima e de baixo do anel. Nesse orbital não existem planos nodais (mudanças no sinal de fase do orbital) perpendiculares aos átomos do anel. Os próximos orbitais de energia mais alta têm um plano nodal. (Em geral, cada conjunto de orbitais moleculares π de mais alta energia tem um plano nodal adicional.) Cada um desses orbitais também é preenchido com um par de elétrons. Esses orbitais são de mesma energia (degenerados) porque ambos têm um plano nodal. Juntos, esses três orbitais compreendem os orbitais moleculares π ligantes

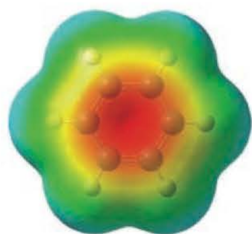


Figura 14.5 Mapa de potencial eletrostático do benzeno.

do benzeno. O próximo conjunto de orbitais moleculares π de energia mais alta tem dois planos nodais em cada um dos orbitais, e o orbital molecular π de mais alta energia do benzeno tem três planos nodais. Esses três orbitais são os orbitais moleculares π antiligantes do benzeno, e estão desocupados no estado fundamental. Diz-se que o benzeno tem uma camada ligante fechada de elétrons π deslocalizados porque todos os seus orbitais ligantes estão preenchidos com elétrons que têm seus spins emparelhados, e não são encontrados elétrons nos orbitais antiligantes. Essa camada ligante fechada explica, em parte, a estabilidade do benzeno.

Tendo considerado os orbitais moleculares do benzeno, é útil agora visualizar um mapa de potencial eletrostático da superfície de van der Waals para o benzeno, calculado também a partir dos princípios da mecânica quântica (Fig. 14.5). Podemos ver que essa representação é consistente com nosso entendimento de que os elétrons π do benzeno não estão localizados, mas estão distribuídos igualmente em torno das faces de cima e de baixo (não mostrada) do anel de carbono no benzeno.

É interessante observar a recente descoberta de que o benzeno cristalino envolve interações perpendiculares entre os anéis benzênicos, de tal forma que a periferia positiva de uma molécula associa-se com as faces relativamente negativas das moléculas de benzeno alinhadas acima e abaixo dela.

14.7 A Regra de Hückel: A Regra 4n + 2 Elétrons π

Em 1931, o físico alemão Erich Hückel realizou uma série de cálculos matemáticos baseados no tipo de teoria que acabamos de descrever. A **regra de Hückel** diz respeito a compostos contendo **um anel plano no qual cada átomo tem um orbital *p*** como no benzeno. Os seus cálculos mostram que os anéis monocíclicos contendo $4n + 2$ elétrons π, onde $n = 0, 1, 2, 3$, e assim por diante (isto é, anéis contendo 2, 6, 10, 14, ..., etc., elétrons π), têm camadas fechadas de elétrons deslocalizados como o benzeno e devem ter energias de ressonância substanciais.

- Em outras palavras, a regra de Hückel diz que **os anéis monocíclicos com 2, 6, 10, 14, ..., elétrons deslocalizados devem ser aromáticos**.

14.7A Como Fazer um Diagrama das Energias Relativas dos Orbitais Moleculares π em Sistemas Monocíclicos Baseado na Regra de Hückel

Existe uma maneira simples de fazer um diagrama das energias relativas dos orbitais em sistemas conjugados monocíclicos baseado nos cálculos de Hückel. Para fazê-lo, usamos o seguinte procedimento.

1. Começamos desenhando um polígono correspondente ao número de carbonos no anel, *colocando um vértice do polígono na parte de baixo*.
2. Em seguida rodeamos o polígono com um círculo que toca cada vértice do polígono.
3. Nos pontos onde o polígono toca o círculo, desenhamos linhas horizontais curtas do lado de fora do círculo. A altura de cada linha representa a energia relativa de cada orbital molecular π.
4. Depois desenhamos uma linha horizontal tracejada através e a meia altura do círculo. As energias dos orbitais moleculares π ligantes estão abaixo desta linha. As energias dos orbitais moleculares π antiligantes estão acima, e aquelas para os orbitais não ligantes estão no nível da linha tracejada.
5. Baseado no número de elétrons π na molécula, colocamos então os elétrons como setas nas linhas representando os respectivos orbitais, começando do nível de energia mais baixo e subindo. Ao fazermos isso, preenchemos cada um dos orbitais degenerados primeiramente com um elétron e, então, adicionamos a cada elétron desemparelhado um outro elétron com spin contrário se ele estiver disponível.



A aplicação desse método ao benzeno, por exemplo (Fig. 14.6), fornece os mesmos níveis de energia que vimos anteriormente na Fig. 14.4, níveis de energia que foram baseados em cálculos de mecânica quântica.

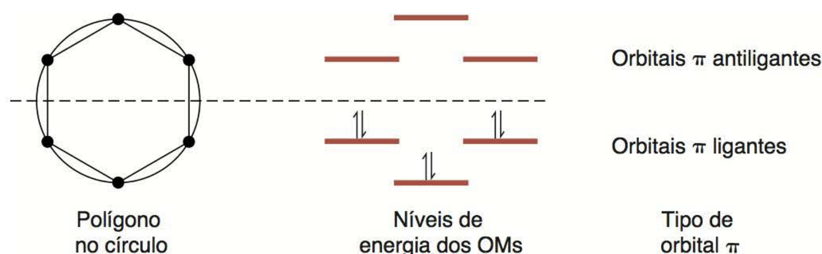


Figura 14.6 O método de polígono e círculo para obter as energias relativas dos orbitais moleculares π do benzeno. Uma linha horizontal na metade do círculo separa os orbitais ligantes dos orbitais antiligantes. Se um orbital cai em cima desta linha, este é um orbital não ligante. Este método foi desenvolvido por C. A. Coulson (da Universidade de Oxford).

Agora podemos entender por que o ciclo-octatetraeno não é aromático. O ciclo-octatetraeno tem um total de oito elétrons π. Oito não é um número de Hückel; ele é um número $4n$, não um número $4n + 2$. Utilizando-se o método de polígono e círculo (Fig. 14.7), descobrimos que o ciclo-octatetraeno, se ele fosse plano, não teria uma camada fechada de elétrons π como o benzeno; ele teria um elétron desemparelhado em cada um dos dois orbitais não ligantes. As moléculas com elétrons desemparelhados (radicais) geralmente não são estáveis; normalmente são altamente reativas e instáveis. Uma forma plana do ciclo-octatetraeno, consequentemente, não deve ser em nada parecida com o benzeno e não deve ser aromática.

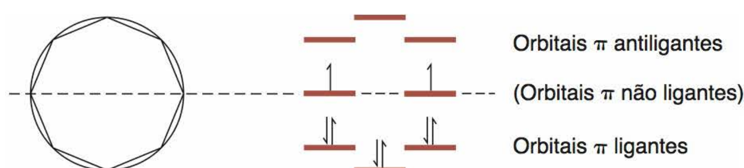
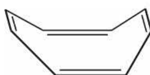


Figura 14.7 Os orbitais moleculares π que o ciclo-octatetraeno teria se fosse plano. Note que, diferentemente do benzeno, é previsto para esta molécula dois orbitais não ligantes, e por ter oito elétrons π ela tem um elétron desemparelhado em cada um dos dois orbitais não ligantes (regra de Hückel, Seção 1.10). Tal sistema não é esperado que seja aromático.

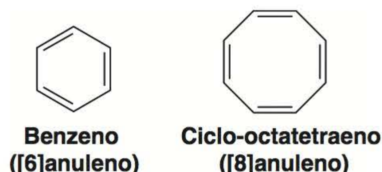
Uma vez que o ciclo-octatetraeno não ganha estabilidade ao tornar-se plano, ele assume a forma de banheira mostrada a seguir. (Na Seção 14.7E, veremos que o ciclo-octatetraeno, na realidade, perde estabilidade ao se tornar plano.) Sabe-se que as ligações do ciclo-octatetraeno são alternadamente longas e curtas; estudos de raios X indicam que elas têm 1,48 e 1,34 Å, respectivamente.



14.7B Os Anulenos

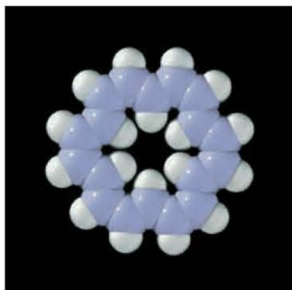
A palavra **anuleno** está incorporada no nome de classe para os compostos monocíclicos que podem ser representados por estruturas contendo ligações simples e duplas alternadas. O tamanho do anel de um anuleno é indicado por um número entre colchetes. Assim, o benzeno é o [6]anuleno e o ciclo-octatetraeno é o [8]anuleno.

- A regra de Hückel prevê que os anulenos serão aromáticos desde que as suas moléculas tenham $4n + 2$ elétrons π e tenham uma cadeia de carbono plana:



Dica Útil

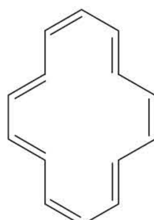
Esses nomes são frequentemente usados para anéis conjugados de 10 ou mais átomos de carbonos, mas eles são raramente usados para o benzeno e o ciclo-octatetraeno.



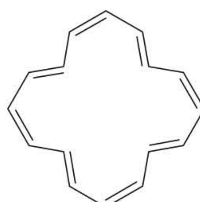
[18]Anuleno.

Antes de 1960 os únicos anulenos que estavam disponíveis para testar as previsões de Hückel eram o benzeno e o ciclo-octatetraeno. Durante a década de 1960, e principalmente como resultado da pesquisa de F. Sondheimer, inúmeros anulenos de anéis grandes foram sintetizados, e as previsões de Hückel foram verificadas.

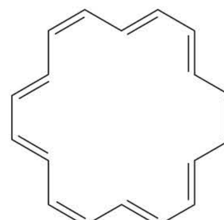
Considere o [14], o [16], o [18], o [20], o [22] e o [24]anulenos como exemplos. Desses, *como a regra de Hückel prevê,* encontrou-se que o [14], o [18] e o [22]anulenos ($4n + 2$ quando $n \nabla 3, 4, 5$, respectivamente) são aromáticos. O [16]anuleno e o [24]anuleno não são aromáticos; são *antiaromáticos* (veja a Seção 14.7E). Eles são compostos $4n$, não são compostos $4n + 2$:



[14]Anuleno (aromático)

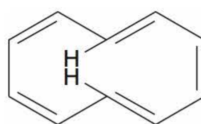


[16]Anuleno (antiaromático)

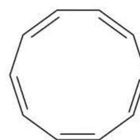


[18]Anuleno (aromático)

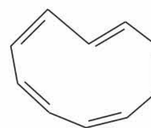
Exemplos de [10] e [12]anulenos também foram sintetizados e nenhum é aromático. Não esperaríamos que os [12]anulenos fossem aromáticos, uma vez que eles possuem 12 elétrons π e não obedecem à regra de Hückel. Seria esperado que os [10]anulenos vistos a seguir fossem aromáticos com base na contagem de elétrons, mas os seus anéis não são planos.



4



5



6

[10]Anulenos
Nenhum é aromático porque nenhum é plano.

O [10]anuleno (**4**) tem duas ligações duplas trans. Seus ângulos de ligação são de aproximadamente 120°; consequentemente, ele não tem tensão angular apreciável. Os átomos de carbono do seu anel, no entanto, são impedidos de se tornarem coplanares porque os dois átomos de hidrogênio no centro do anel interferem um no outro. Uma vez que o anel não é plano, os orbitais p dos átomos de carbono não são paralelos e, consequentemente, não podem se superpor de maneira eficiente em torno do anel para formar os orbitais moleculares π de um sistema aromático.

O [10]anuleno com todas as ligações duplas cis (**5**) teria, se fosse plano, considerável tensão angular porque os ângulos de ligação internos seriam de 144°. Consequentemente, qualquer estabilidade que esse isômero ganhe tornando-se plano para se tornar aromático seria mais do que equiparada pelo efeito de desestabilização da tensão angular aumentada. Um problema similar de uma tensão angular grande associada com uma forma plana impede as moléculas do isômero do [10]anuleno com uma ligação dupla trans (**6**) de serem aromáticas.

Após muitas tentativas sem sucesso por muitos anos, em 1965 o [4]anuleno (ou ciclobutadieno) foi sintetizado por R. Pettit e colaboradores na Universidade do Texas, Austin. O ciclobutadieno é uma molécula $4n$, não uma molécula $4n + 2$, e, como esperaríamos, ele é um composto altamente instável e *é antiaromático* (veja a Seção 14.7E):



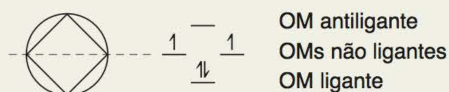
Ciclobutadieno ou [4]anuleno (antiaromático)



Problema Resolvido 14.2

Usando o método de polígono e círculo para esboçar os orbitais moleculares do ciclobutadieno, explique por que o ciclobutadieno não é aromático.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA Inserimos um quadrado dentro de um círculo com um vértice para baixo.



Vemos que o ciclobutadieno, de acordo com este modelo, deveria ter um elétron desemparelhado em cada um dos seus dois orbitais moleculares não ligantes. Portanto, não esperaríamos que o ciclobutadieno fosse aromático.

14.7C Espectroscopia de RMN: Evidência da Deslocalização de Elétrons nos Compostos Aromáticos

O espectro de RMN de ^{1}H do benzeno consiste em um único sinal não desdobrado em δ 7,27. Esse único sinal não desdobrado, quando observado, é uma comprovação adicional de que todos os hidrogênios são equivalentes. Que o sinal ocorre em uma frequência relativamente alta é, como veremos, prova conclusiva para a afirmação de que os elétrons π do benzeno são deslocalizados.

Aprendemos na Seção 9.6 que os movimentos circulares dos elétrons σ das ligações C–H fazem com que os prótons dos alcanos sejam *blindados* do campo magnético aplicado de um espectrômetro de RMN e, consequentemente, esses prótons absorvem em baixas frequências. Agora explicaremos a absorção de alta frequência dos prótons do benzeno com base na *desblindagem provocada pelo movimento circular de elétrons π do benzeno*, e essa explicação, como você verá, necessita que os elétrons π estejam deslocalizados.

Quando as moléculas de benzeno são colocadas no poderoso campo magnético do espectrômetro de RMN, os elétrons circulam no sentido mostrado na Fig. 14.8; fazendo isso, eles geram uma **corrente de anel**. (Se você tiver estudado física, entenderá por que os elétrons circulam dessa maneira.)

- O movimento circular dos elétrons π no benzeno cria um campo magnético induzido que, *na posição dos prótons, reforça o campo magnético aplicado*. Este reforço faz com que os prótons sejam fortemente *desblindados* e tenham uma absorção de frequência relativamente alta (δ ~7).

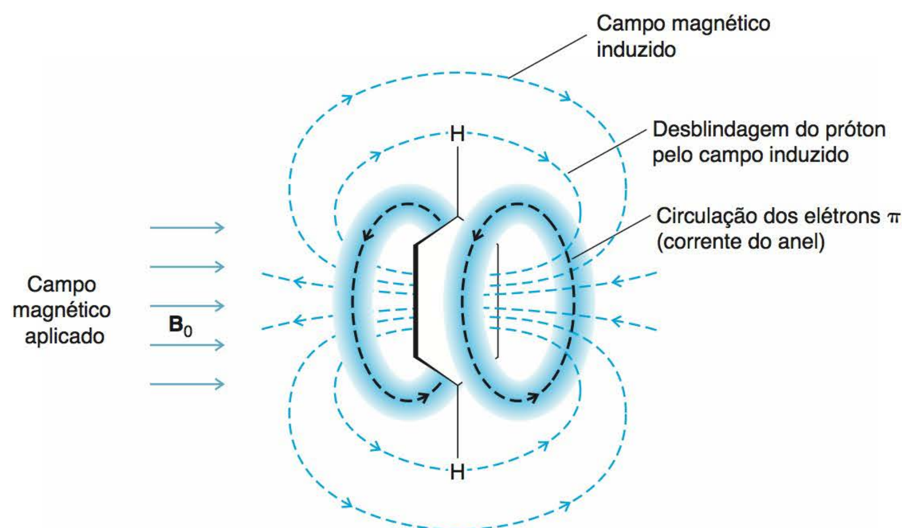


Figura 14.8 O campo magnético induzido dos elétrons π do benzeno desblindam os prótons do benzeno. A desblindagem ocorre porque na posição dos prótons o campo induzido está na mesma direção do campo aplicado.

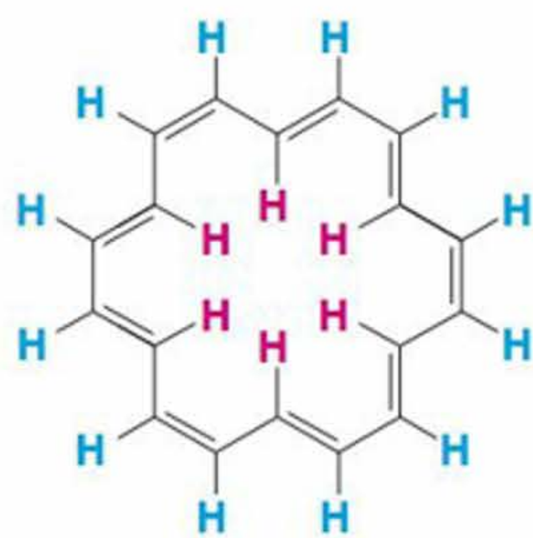


Figura 14.9 [18]Anuleno. Os prótons internos (vermelho) são altamente blindados e absorvem em δ –3,0. Os prótons externos (azul) são altamente desblindados e absorvem em δ 9,3.

Por "desblindagem" queremos dizer que os prótons sentem a soma dos dois campos, e, consequentemente, a força líquida do campo magnético é maior que aquela na ausência do campo induzido. Essa desblindagem forte, que atribuímos a uma corrente de anel criada pelos elétrons π *deslocalizados*, explica por que os prótons aromáticos absorvem em frequências relativamente altas.

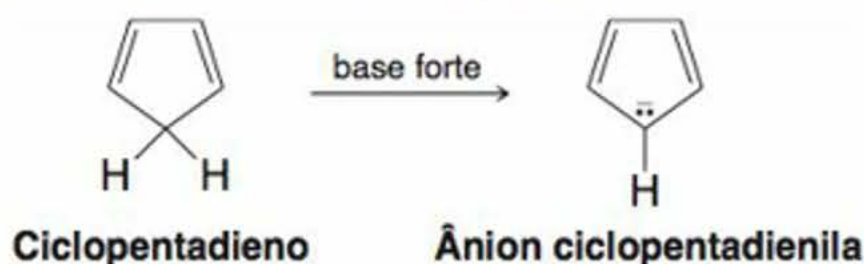
A desblindagem dos prótons aromáticos externos que resulta da corrente de anel é um dos pontos fortes da evidência física que temos para a deslocalização de elétrons π nos anéis aromáticos. Na realidade, a absorção em alta frequência pelo próton é frequentemente utilizada como um critério para a aromaticidade em compostos cíclicos conjugados recentemente sintetizados.

Entretanto, nem todos os prótons aromáticos absorvem em alta frequência. Os prótons internos de compostos aromáticos de anéis grandes que têm hidrogênios no centro do anel (na cavidade de elétrons π) absorvem em baixa frequência porque eles são altamente blindados pela oposição do campo magnético induzido no centro do anel (veja a Fig. 14.8). Um exemplo é o [18]anuleno (Fig. 14.9). Os prótons internos do [18]anuleno absorvem em campo bem alto em δ –3,0, acima do sinal do tetrametilsilano (TMS); os prótons externos, por outro lado, absorvem em campo bem baixo em δ 9,3. Considerando que o [18] anuleno tem $4n + 2$ elétrons π, essa evidência fornece forte suporte para a deslocalização de elétrons π como um critério para a aromaticidade e para o poder de previsão da regra de Hückel.

14.7D Íons Aromáticos

Além das moléculas neutras que abordamos até aqui, existem inúmeras espécies monocíclicas que contêm uma carga positiva ou negativa. Alguns desses íons mostram estabilidades inesperadas que sugerem que sejam **íons aromáticos**. A regra de Hückel também é útil para explicar as propriedades desses íons. Consideraremos dois exemplos: o ânion ciclopentadienila e o cátion ciclo-heptatrienila.

O ciclopentadieno não é aromático; entretanto, ele é anormalmente ácido para um hidrocarboneto. (O pK_a para o ciclopentadieno é 16 e, em contraste, o pK_a para o ciclo-heptatrieno é 36.) Em função de sua acidez, o ciclopentadieno pode ser convertido no seu ânion através do tratamento com bases moderadamente fortes. Além disso, o ânion ciclopentadienila é anormalmente estável, e a espectroscopia de RMN mostra que todos os cinco átomos de hidrogênio no ânion ciclopentadienila são equivalentes e absorvem em campo baixo.



A estrutura orbital do ciclopentadieno (Fig. 14.10) mostra por que o próprio ciclopentadieno não é aromático. Ele não somente não tem o número apropriado de elétrons π, mas os elétrons π não podem estar deslocalizados sobre todo o anel por causa da intervenção do grupo $—CH_2—$ hibridizado sp^3 que não tem orbital p.

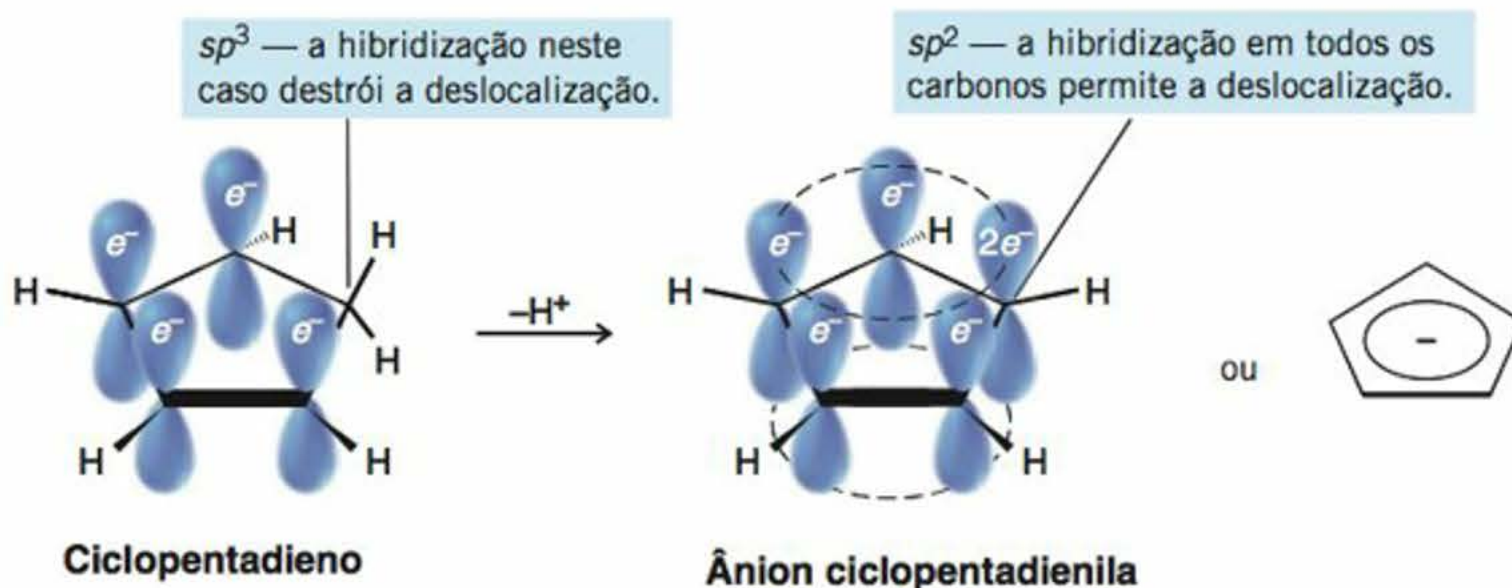


Figura 14.10 O ciclopentadieno não é aromático porque ele só tem quatro elétrons π e o carbono hibridizado sp^3 impede a completa deslocalização em torno do anel. A remoção de um próton produz o ânion ciclopentadienila, que é aromático porque ele tem 6 elétrons π e todos os seus átomos de carbono de um orbital p.



Por outro lado, se o átomo de carbono do $-CH_2-$ se torna hibridizado sp^2 após perder um próton (Fig. 14.10), os dois elétrons deixados para trás podem ocupar o novo orbital *p* que é produzido. Além disso, esse novo orbital *p* pode se sobrepor com os orbitais *p* em ambos os lados dele e dar origem a um anel com *seis* elétrons π deslocalizados. Uma vez que os elétrons estão deslocalizados, todos os átomos de hidrogênio são equivalentes, e isto está de acordo com o que a espectroscopia de RMN nos diz. Um mapa de potencial eletrostático calculado para o ânion ciclopentadienila (Fig. 14.11) mostra também a distribuição simétrica da carga negativa no anel e a simetria global da estrutura do anel.

Seis, o número de elétrons π no ânion ciclopentadienila é, naturalmente, um número de Hückel ($4n + 2$, onde $n = 1$).

- Portanto, o ânion ciclopentadienila é um **ânion aromático**, e a acidez inusitada do ciclopentadieno é o resultado da estabilidade incomum deste ânion.

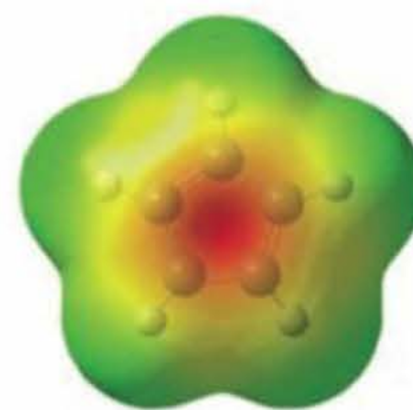


Figura 14.11 Um mapa de potencial eletrostático do ânion ciclopentadienila. O íon é totalmente carregado negativamente, é claro, mas regiões com maior potencial negativo são mostradas em vermelho, e regiões com potencial negativo mínimo são mostradas em azul. A concentração de potencial negativo no centro das faces superior e inferior (não mostrada) indica que o elétron extra do íon está envolvido no sistema aromático de elétrons π.

O ciclo-heptatrieno (Fig. 14.12) (um composto com o nome comum de tropilideno) tem seis elétrons π. Entretanto, os seis elétrons π do ciclo-heptatrieno não podem estar completamente deslocalizados por causa da presença do grupo $-CH_2-$, um grupo que não tem um orbital *p* disponível (Fig. 14.12).

Quando o ciclo-heptatrieno é tratado com um reagente que pode retirar um íon hidreto, ele é convertido no cátion ciclo-heptatrienila (ou tropílio). A perda de um íon hidreto pelo ciclo-heptatrieno ocorre com inesperada facilidade e descobre-se que o cátion ciclo-heptatrienila é anormalmente estável. O espectro de RMN do cátion ciclo-heptatrienila indica que todos os sete átomos de hidrogênio são equivalentes. Se olharmos mais de perto a Fig. 14.12, veremos como podemos explicar essas observações.

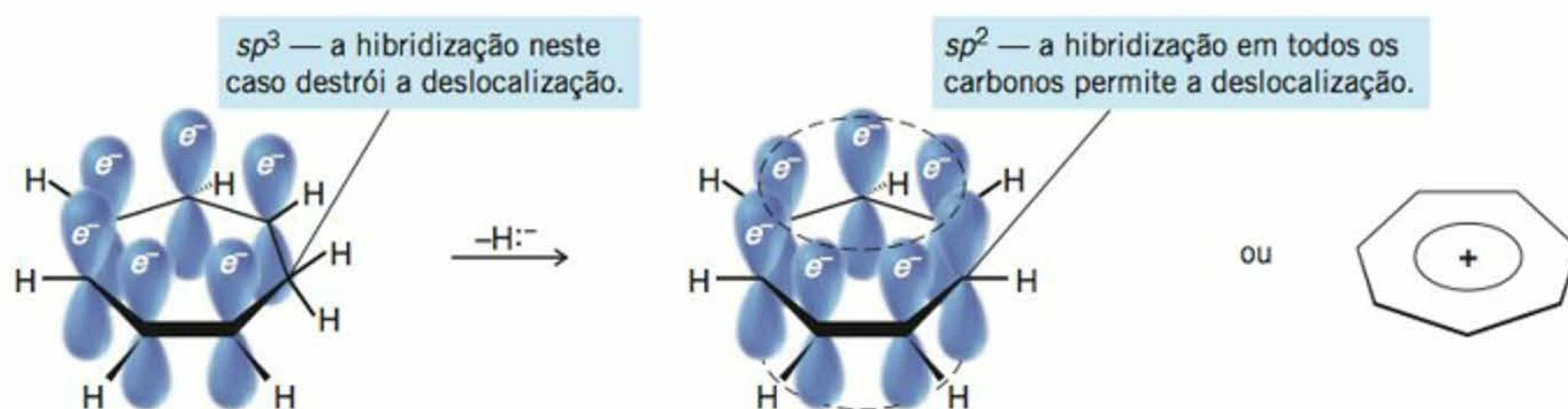
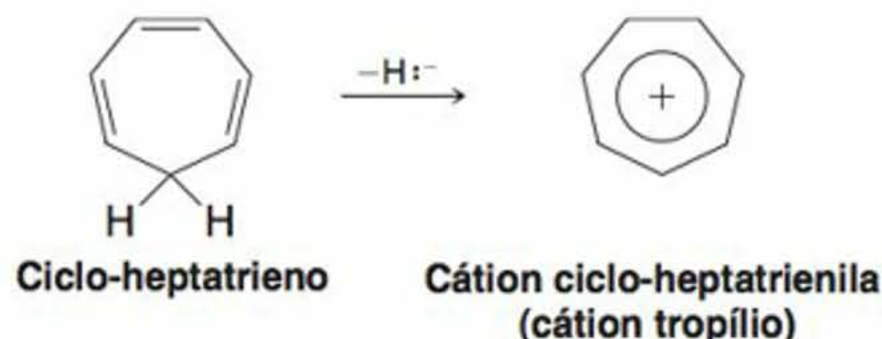


Figura 14.12 O ciclo-heptatrieno não é aromático, ainda que ele tenha seis elétrons π, porque ele tem um carbono hibridizado sp^3 que impede a deslocalização em torno do anel. A remoção de um hidreto ($H:^-$) produz o cátion ciclo-heptatrienila, que é aromático porque todos os seus átomos de carbono agora tem um orbital *p*, e ele ainda tem 6 elétrons π.



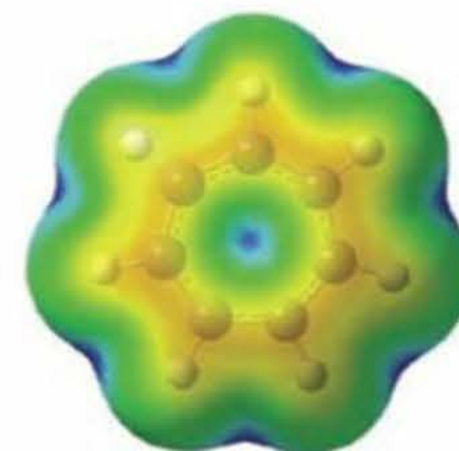


Figura 14.13 Um mapa de potencial eletrostático do cátion tropílio. O íon é positivo como um todo, naturalmente, mas a região de potencial eletrostático negativo relativamente maior pode claramente ser vista ao redor da face superior (e da face inferior, apesar de não mostrada) do anel onde os elétrons estão envolvidos em um sistema π do anel aromático.

À medida que um íon hidreto é removido do grupo $-CH_2-$ do ciclo-heptatrieno, cria-se um orbital *p* vazio, e o átomo de carbono torna-se hibridizado sp^2. O cátion resultante tem sete orbitais *p* sobrepostos contendo *seis* elétrons π deslocalizados. O cátion ciclo-heptatrienila é, consequentemente, um cátion aromático, e todos os seus átomos de hidrogênio devem ser equivalentes; de novo, isso é exatamente o que encontramos experimentalmente.

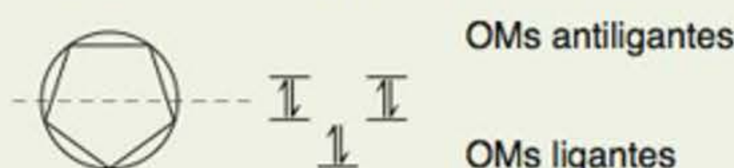
O mapa de potencial eletrostático calculado para o cátion ciclo-heptatrienila (tropílio) (Fig. 14.13) também mostra a simetria desse íon. O potencial eletrostático dos elétrons π envolvidos no sistema aromático é indicado pela cor amarelo-alaranjada que está homoge-

neamente distribuída em torno da face superior (e da face inferior, apesar de não mostrada) da cadeia de carbono. O íon como um todo é positivo, naturalmente, e a região de maior potencial positivo é indicada pelo azul na periferia do íon.

Problema Resolvido 14.3

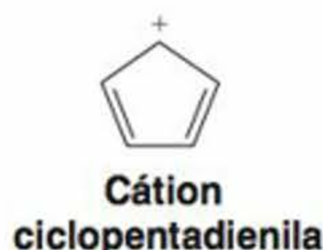
Aplique o método de polígono e círculo para explicar por que o ânion ciclopentadienila é aromático.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA Inserimos um pentágono dentro de um círculo com um vértice para baixo e descobrimos que os níveis de energia dos orbitais moleculares são tais que três orbitais moleculares são ligantes e dois são antiligantes:



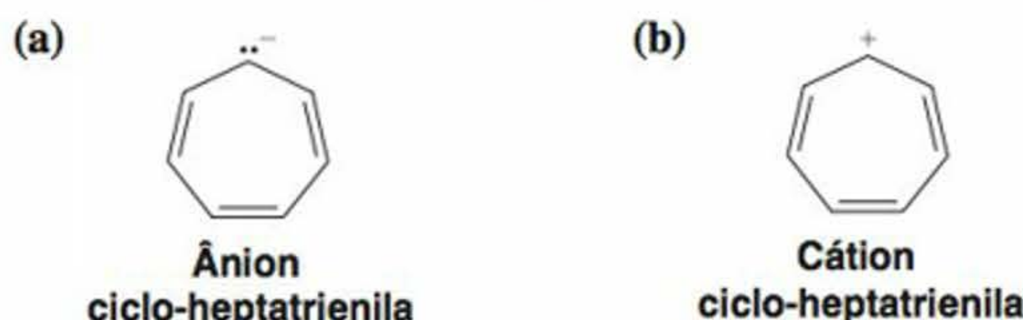
O ânion ciclopentadienila tem seis elétrons π, o que é um número de Hückel, e eles ocupam todos os orbitais ligantes. Não existem elétrons desemparelhados e nenhum elétron nos orbitais antiligantes. Isto é o que esperaríamos de um íon aromático.

Problema de Revisão 14.4 Aplique o método de polígono e círculo ao cátion ciclopentadienila e explique se ele seria ou não aromático.



Cátion ciclopentadienila

Problema de Revisão 14.5 Aplique o método de polígono e círculo ao ânion e ao cátion ciclo-heptatrienila e explique se cada um seria ou não aromático.



Ânion ciclo-heptatrienila **Cátion ciclo-heptatrienila**

Problema de Revisão 14.6 O 1,3,5-ciclo-heptatrieno é até menos ácido do que o 1,3,5-heptatrieno. Explique como essa observação experimental pode ajudar a confirmar a sua resposta para o item (b) do problema anterior.

Problema de Revisão 14.7 Quando o 1,3,5-ciclo-heptatrieno reage com um equivalente molar de bromo a 0°C, ele sofre adição-1,6. **(a)** Escreva a estrutura desse produto. **(b)** Com aquecimento, esse produto da adição-1,6 perde HBr rapidamente para formar um composto com a fórmula molecular C_7H_7Br, chamado de *brometo de tropílio*. O brometo de tropílio é insolúvel em solventes apolares, mas é solúvel em água; ele tem ponto de fusão inesperadamente alto (pf 203°C), e quando tratado com nitrato de prata, uma solução aquosa do brometo de tropílio fornece um precipitado de AgBr. O que esses resultados experimentais sugerem sobre a ligação no brometo de tropílio?

14.7E Compostos Aromáticos, Antiaromáticos e Não Aromáticos

- Um composto aromático tem seus elétrons π *deslocalizados* sobre todo o anel e ele é *estabilizado* pela deslocalização dos elétrons π.



Como vimos, a melhor maneira de determinar se os elétrons π de um sistema cíclico estão deslocalizados é através do uso da espectroscopia de RMN. Ela fornece evidência física direta de que os elétrons estão ou não deslocalizados.

Mas o que significa dizer que o composto é estabilizado por deslocalização de elétrons π? Temos uma ideia do que isso significa a partir da nossa comparação do calor de hidrogenação do benzeno com o calor calculado para o hipotético 1,3,5-ciclo-hexatrieno. Vimos que o benzeno — no qual os elétrons π estão deslocalizados — é muito mais estável do que o 1,3,5-ciclo-hexatrieno (um modelo no qual os elétrons π não estão deslocalizados). Chamamos a diferença de energia entre eles de energia de ressonância (energia de deslocalização) ou energia de estabilização.

Para podermos fazer comparações similares para outros compostos aromáticos, precisamos escolher os modelos apropriados. Mas que modelos devem ser esses?

Uma maneira para avaliar se um composto cíclico é estabilizado por deslocalização dos elétrons π através do seu anel é comparando ele com um composto de cadeia aberta tendo o mesmo número de elétrons π. Essa abordagem é particularmente útil porque ela nos fornece modelos não apenas para os anulenos, mas também para os cátions e ânions aromáticos. (Naturalmente, correções precisam ser feitas quando o sistema cíclico é tensionado.)

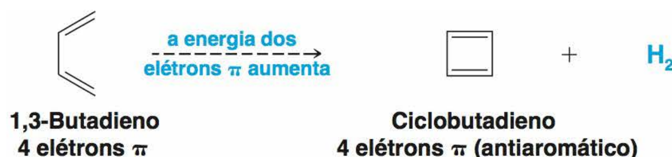
Para usarmos essa abordagem fazemos o seguinte:

1. Tomamos como nosso modelo uma cadeia linear de átomos hibridizados sp^2 que contêm o mesmo número de elétrons π que o nosso composto cíclico.
2. Então nos imaginamos removendo um átomo de hidrogênio de cada ponta dessa cadeia e unindo as pontas para formar um anel.

- Se, baseado em cálculos ou experimentos, o anel tem energia de elétrons π *mais baixa*, então o anel é *aromático*.
- Se o anel e a cadeia têm *a mesma* energia de elétrons π, então o anel é *não aromático*.
- Se o anel tem uma energia de elétrons π *maior* do que a cadeia aberta, então o anel é **antiaromático**.

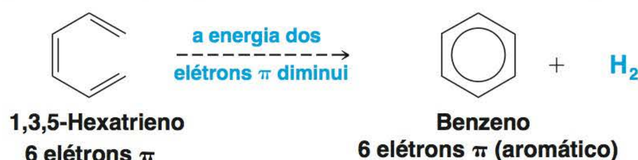
Os cálculos e experimentos reais utilizados na determinação das energias de elétrons π estão além do nosso escopo, mas podemos estudar quatro exemplos que ilustram como essa abordagem tem sido utilizada.

Ciclobutadieno Para o ciclobutadieno consideramos a variação da energia dos elétrons π para a seguinte transformação *hipotética*:



Os cálculos indicam e os experimentos parecem confirmar que a energia dos elétrons π do ciclobutadieno é maior do que aquela do seu análogo de cadeia aberta. Assim, o ciclobutadieno é classificado como antiaromático.

Benzeno Aqui nossa comparação é baseada na seguinte transformação hipotética:



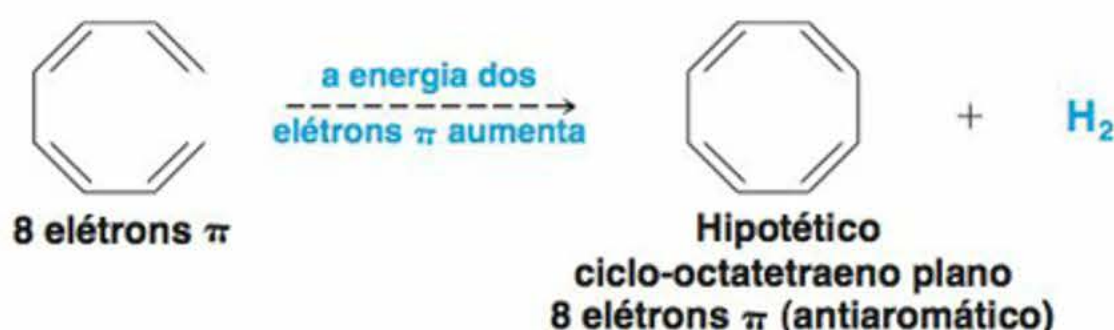
Os cálculos indicam e os experimentos confirmam que o benzeno tem uma energia de elétrons π muito mais baixa do que o 1,3,5-hexatrieno. O benzeno é classificado como aromático com base nessa comparação também.

Ânion Ciclopentadienila Aqui utilizamos um ânion linear para nossa transformação hipotética:



Tanto os cálculos quanto os experimentos confirmam que o ânion cíclico tem uma energia de elétrons π mais baixa do que o seu correspondente de cadeia aberta. Consequentemente, o ânion ciclopentadienila é classificado como aromático.

Ciclo-octatetraeno Para o ciclo-octatetraeno consideramos a seguinte transformação hipotética:



Aqui os cálculos e os experimentos indicam que um ciclo-octatetraeno plano teria uma energia de elétrons π mais alta do que o octatetraeno de cadeia aberta. Consequentemente, uma forma plana do ciclo-octatetraeno seria, se existisse, *antiaromática*. Como vimos anteriormente, o ciclo-octatetraeno não é plano e comporta-se como um polieno cíclico simples.

Problema Resolvido 14.4

Os cálculos indicam que a energia de elétrons π diminui para a transformação hipotética, vista a seguir, do cátion alila para o cátion ciclopropenila. O que isso indica sobre a possível aromaticidade do cátion ciclopropenila?



ESTRATÉGIA E RESPOSTA Devido à energia de elétrons π do cátion cíclico ser menor que a do cátion alila, podemos concluir que o cátion ciclopropenila seria aromático. (Veja o Problema de Revisão 14.9 para mais detalhes sobre esse cátion.)

Problema de Revisão 14.8 O cátion ciclopentadienila aparentemente é *antiaromático*. Explique o que isso significa em termos de energias de elétrons π de um composto cíclico e de um de cadeia aberta.

Problema de Revisão 14.9 Em 1967, R. Breslow (da Universidade de Columbia) e colaboradores mostraram que a adição de $SbCl_5$ a uma solução de 3-clorociclopropeno em CH_2Cl_2 provocava a precipitação de um sólido branco com a composição $C_3H_3^+SbCl_6^-$. A espectroscopia de RMN de uma solução desse sal mostrou que todos os seus átomos de hidrogênio eram equivalentes. **(a)** Qual é o novo íon aromático que Breslow e colaboradores prepararam? **(b)** Quantos sinais de RMN de ^{13}C você preveria para esse íon?

14.8 Outros Compostos Aromáticos

14.8A Compostos Aromáticos Benzenoides

Além daqueles que vimos até aqui, existem muitos outros exemplos de compostos aromáticos. Os representantes de uma ampla classe de **compostos aromáticos benzenoides**, chamados de **hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH — do inglês, *polycyclic aromatic hydrocarbons*)**, estão ilustrados na Fig. 14.14.

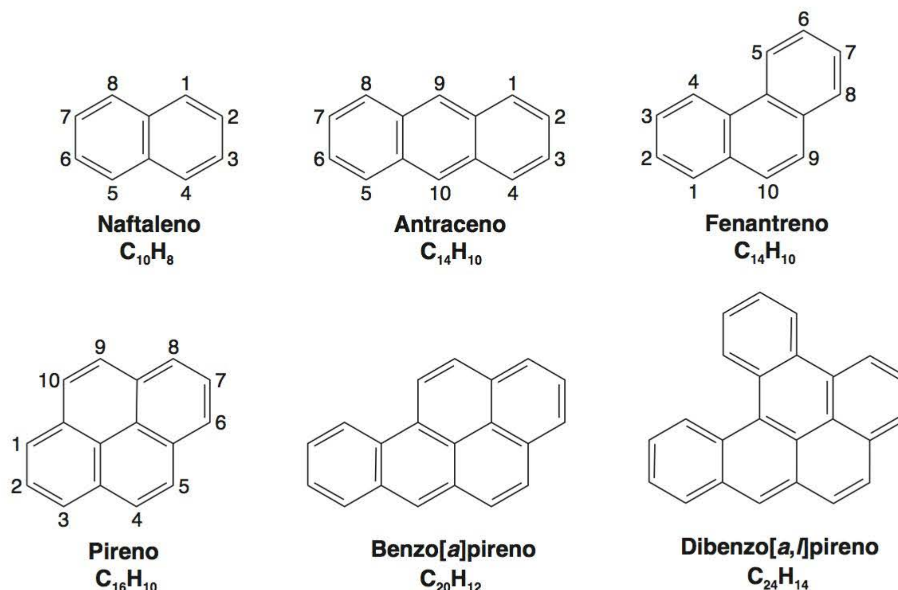


Figura 14.14 Hidrocarbonetos aromáticos benzenoides. Alguns hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAHs), tais com dibenzo[*a,l*]pireno, são carcinogênicos. (Veja "A Química de ... Epóxidos, Carcinogênios e Oxidação Biológica" na Seção 11.14.)

- Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos benzenoides consistem em moléculas tendo dois ou mais anéis benzênicos *mantidos* juntos.

Uma olhada mais de perto em um exemplo, o naftaleno, irá ilustrar o que queremos dizer com isso.

De acordo com a teoria de ressonância, uma molécula de naftaleno pode ser considerada como um híbrido de três estruturas de Kekulé. Uma dessas estruturas de Kekulé, a mais importante, está mostrada na Fig. 14.15. Existem dois átomos de carbono no naftaleno (C4a e C8a) que são comuns a ambos os anéis. Diz-se que esses dois átomos estão em pontos de *união do anel*. Eles conduzem todas as suas ligações em direção a outros átomos de carbono e não contêm átomos de hidrogênio.

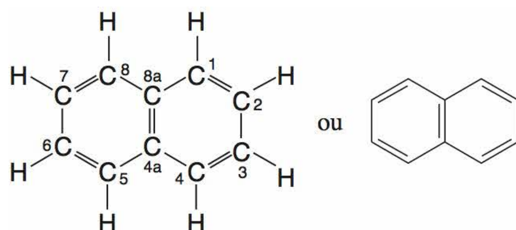
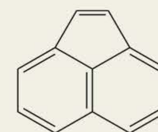


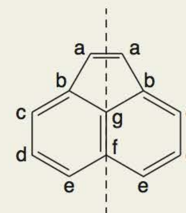
Figura 14.15 Uma estrutura de Kekulé para o naftaleno.

Problema Resolvido 14.5

Quantos sinais de RMN de ^{13}C você preveria para o acenaftileno?



ESTRATÉGIA E RESPOSTA O acenaftileno tem um plano de simetria que faz com que os cinco átomos de carbono à esquerda (a–e, à direita) sejam equivalentes aos da direita. Os átomos de carbono f e g são únicos. Consequentemente, o acenaftileno deve ter sete sinais de RMN de ^{13}C.



Problema de Revisão 14.10

Quantos sinais de RMN de ^{13}C você preveria para **(a)** o naftaleno, **(b)** o antraceno, **(c)** o fenantreno e **(d)** o pireno?

Os cálculos de orbital molecular para o naftaleno começam com o modelo mostrado na Fig. 14.16. Os orbitais *p* se sobrepõem em torno da periferia de ambos os anéis e através dos pontos de união do anel.

Quando são realizados cálculos de orbital molecular para o naftaleno utilizando-se o modelo na Fig. 14.16, os resultados dos cálculos correlacionam-se bem com o nosso conhecimento experimental sobre o naftaleno. Os cálculos indicam que a deslocalização dos 10 elétrons π sobre os dois anéis produz uma estrutura com energia consideravelmente mais baixa do que a energia calculada para qualquer estrutura de Kekulé individual. O naftaleno, consequentemente, tem uma energia de ressonância substancial. Baseado no que sabemos sobre o benzeno, além disso, a tendência do naftaleno de reagir através de substituição em vez da adição e mostrar outras propriedades associadas com os compostos aromáticos é compreensível.

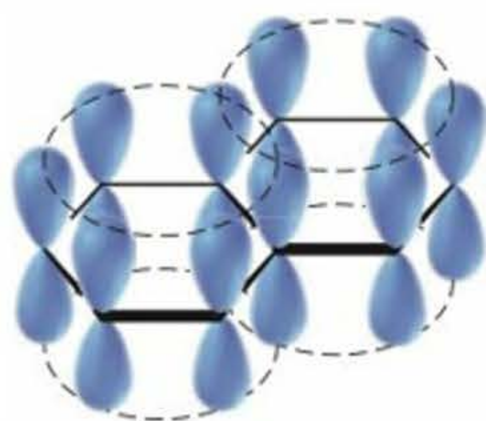


Figura 14.16 Os orbitais *p* estilizados do naftaleno.

O antraceno e o fenantreno (Fig. 14.14) são isômeros. No antraceno os anéis são unidos de uma maneira linear, e no fenantreno eles são unidos de tal forma a produzirem uma molécula angular. Essas duas moléculas também mostram energias de ressonância grande e propriedades químicas típicas de compostos aromáticos.

O pireno (Fig. 14.17) também é aromático. O pireno em si é conhecido há muito tempo; entretanto, um derivado do pireno tem sido objeto de pesquisa que mostra outra aplicação interessante da regra de Hückel.

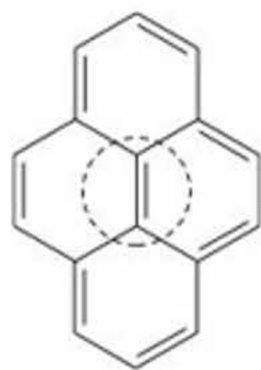
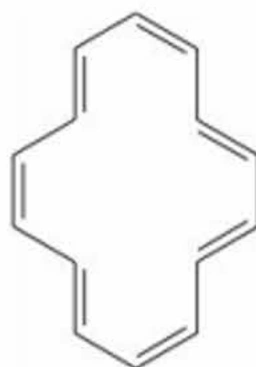
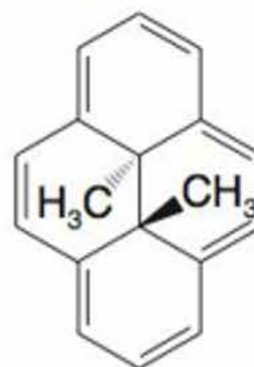


Figura 14.17 Uma estrutura de Kekulé para o pireno. A ligação dupla interna está cercada por um círculo pontilhado para dar ênfase.

Para entender essa pesquisa em particular, precisamos prestar uma atenção especial na estrutura de Kekulé para o pireno (Fig. 14.17). O número total de elétrons π no pireno é 16 (8 ligações duplas = 16 elétrons π). Dezesseis não é um número de Hückel, mas **a regra de Hückel é planejada para ser aplicada apenas a compostos monocíclicos** e o pireno é claramente tetracíclico. Entretanto, se não considerarmos a ligação dupla interna do pireno, e olharmos apenas para a periferia, veremos que a periferia é um anel plano com 14 elétrons π. A periferia é, na realidade, muito mais parecida com aquela do [14]anuleno. Quatorze *é* um número de Hückel ($4n + 2$, onde $n = 3$), e poderíamos então prever que a periferia do pireno seria aromática por si só, na ausência da ligação dupla interna.



[14]Anuleno



***trans*-15,16-Dimetildi-hidropireno**

Essa previsão foi confirmada quando V. Boekelheide (Universidade de Oregon) sintetizou o *trans*-15,16-dimetildi-hidropireno e mostrou que ele é aromático.

Problema de Revisão 14.11

Além de um sinal em campo baixo, o espectro de RMN de ^{1}H do *trans*-15,16-dimetildi-hidropireno tem um sinal em campo muito alto em δ –4,2. Explique a presença desse sinal em campo alto.



14.8B Compostos Aromáticos Não Benzenoides

O naftaleno, o fenantreno e o antraceno são exemplos de compostos aromáticos *benzenoides*. Por outro lado, o ânion ciclopentadienila, o cátion ciclo-heptatrienila, o *trans*-15,16-dimetildi-hidropireno e os anulenos aromáticos (exceto o [6]anuleno) são classificados como **compostos aromáticos não benzenoides**.

Outro exemplo de um hidrocarboneto aromático *não benzenoide* é o composto azuleno. O azuleno tem energia de ressonância de 205 kJ mol^{-1}. Existe uma separação substancial de carga entre os anéis no azuleno, como indicado pelo mapa de potencial eletrostático para o azuleno mostrado na Fig. 14.18. Os fatores relacionados à aromaticidade explicam essa propriedade do azuleno (veja o Problema de Revisão 14.12).

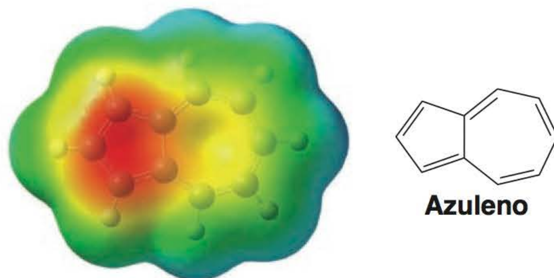


Figura 14.18 Um mapa de potencial eletrostático calculado para o azuleno. (As áreas vermelhas são mais negativas e as áreas azuis são menos negativas.)

Problema de Revisão 14.12

O azuleno tem um momento de dipolo apreciável. Escreva as estruturas de ressonância para o azuleno que expliquem esse momento de dipolo e que ajudem a explicar a sua aromaticidade.

14.8C Fulerenos

Em 1990, W. Krätschmer (Instituto Max Planck, Heidelberg), D. Huffman (Universidade do Arizona) e seus colaboradores descreveram a primeira síntese prática do C_{60}, uma molécula com o formato de uma bola de futebol chamada de buckminsterfulereno. Formada pelo aquecimento resistivo da grafita em uma atmosfera inerte, o C_{60} é um membro de um novo grupo excitante de compostos aromáticos chamados de **fulerenos**. Os fulerenos são moléculas semelhantes a gaiolas com a geometria de um icosaedro truncado ou um domo geodésico, assim chamados em homenagem ao arquiteto Buckminster Fuller, renomado pelo desenvolvimento de estruturas com domos geodésicos. A estrutura do C_{60} e a sua existência tinham sido estabelecidas cinco anos antes, por H. W. Kroto (Universidade de Sussex), R. E. Smalley e R. F. Curl (Universidade de Rice) e seus colaboradores. Kroto, Curl e Smalley descobriram tanto o C_{60} quanto o C_{70} (Fig. 14.19) como componentes altamente estáveis de uma mistura de aglomerados de carbono formados pela grafita vaporizada por laser. Desde 1990, os químicos têm sintetizado muitos outros fulerenos maiores e menores e começaram a explorar a sua interessante química.



O Prêmio Nobel de Química foi concedido em 1996 aos Professores Curl, Kroto e Smalley pelas suas descobertas de fulerenos.

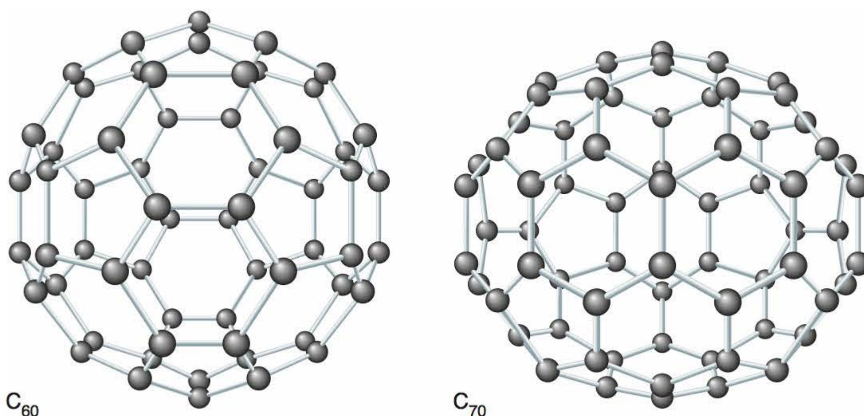


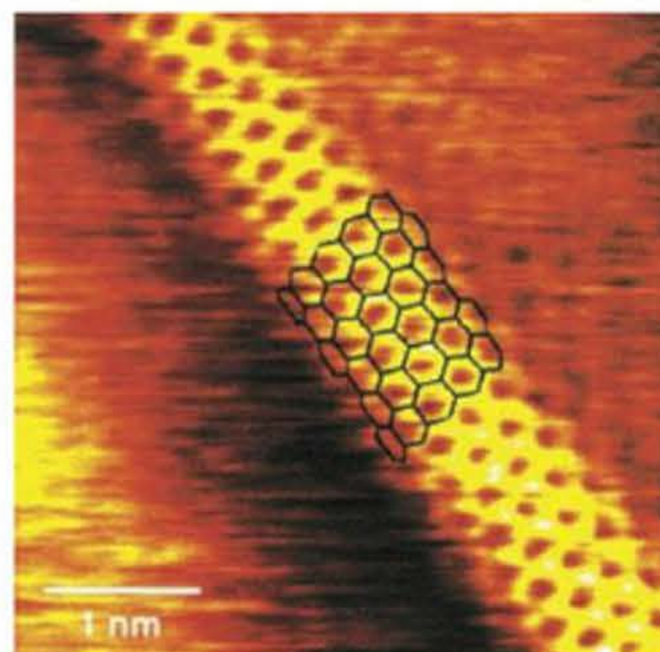
Figura 14.19 As estruturas de C_{60} e C_{70}. Reimpressa com permissão de Diederic, F., e Whetten, R. L. Accounts of Chemical Research, **Vol. 25,** pp. 119–126, 1992. Copyright 1992 pela Sociedade Americana de Química.



A QUÍMICA DE ...

Nanotubos

Os nanotubos são uma classe relativamente nova de materiais baseados no carbono relacionados aos buckminsterfulerenos. Um **nanotubo** é uma estrutura que parece ter sido formada enrolando-se uma folha de carbono semelhante à grafita (uma rede plana de anéis de benzeno unidos, lembrando uma tela de galinheiro) em forma de tubo e cobrindo as extremidades com metade de uma buckbola. Os nanotubos são muito resistentes — aproximadamente 100 vezes mais fortes que o aço. Além de seu potencial como reforço para novos materiais compósitos, tem-se mostrado que alguns nanotubos atuam como condutores ou semicondutores elétricos dependendo da sua forma exata. Eles também têm sido utilizados como pontas de sonda para a análise de DNA e proteínas através de microscopia de força atômica (*atomic force microscopy* – AFM). Muitas outras aplicações também têm sido visualizadas para eles, incluindo a utilização como tubos de ensaio de tamanho molecular ou cápsulas para liberação de medicamentos.



Uma rede de anéis de benzeno, destacada em preto nesta imagem de microscopia de varredura por tunelamento (*scanning tunneling microscopy* – STM), formando as paredes de um nanotubo.

Da mesma forma que o domo geodésico, um fulereno é composto de uma rede de pentágonos e hexágonos. Para se fechar em um esferoide, um fulereno tem que ter exatamente 12 faces de cinco membros, mas o número de faces de seis membros pode variar enormemente. A estrutura do C_{60} tem 20 faces hexagonais; o C_{70} tem 25. Cada carbono de um fulereno está hibridizado sp^2 e forma ligações σ com três outros átomos de carbono. O elétron remanescente de cada carbono está deslocalizado em um sistema de orbitais moleculares que fornece o caráter aromático global da molécula.

Está sendo provado que a química dos fulerenos é ainda mais fascinante do que a síntese deles. Os fulerenos têm alta afinidade eletrônica e aceitam rapidamente elétrons de metais alcalinos para produzir uma nova fase metálica — um sal "bucketo". Um sal desse tipo, K_3C_{60}, é um cristal metálico estável consistindo em uma estrutura cúbica de face centrada de "buckbolas" com um átomo de potássio entre elas; ele torna-se um supercondutor quando resfriado abaixo de 18 K. Têm sido sintetizados fulerenos que têm átomos metálicos no interior da gaiola de átomos de carbono.

14.9 *Compostos Aromáticos Heterocíclicos*

Quase todas as moléculas cíclicas que abordamos até aqui têm anéis compostos unicamente de átomos de carbono. Entretanto, em muitos compostos cíclicos um elemento diferente do carbono está presente no anel.

- Compostos cíclicos que contém um elemento diferente de carbono são chamados de **compostos heterocíclicos**.

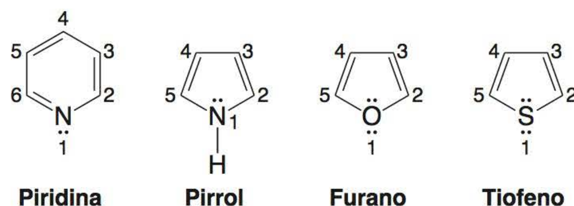
Moléculas heterocíclicas são encontradas muito frequentemente na natureza. Por essa razão, e uma vez que algumas dessas moléculas são aromáticas, descreveremos agora alguns exemplos de **compostos aromáticos heterocíclicos**.

Os compostos heterocíclicos contendo nitrogênio, oxigênio ou enxofre são, de longe, os mais comuns. Quatro exemplos importantes são fornecidos aqui nas suas formas de Kekulé. *Todos esses quatro compostos são aromáticos*.

Observe o seguinte:

- A piridina está eletronicamente relacionada com o benzeno.
- O pirrol, o furano e o tiofeno estão relacionados com o ânion ciclopentadienila.





Os átomos de nitrogênio nas moléculas tanto da piridina quanto do pirrol estão hibridizados sp^2. Na piridina (Fig. 14.20) o nitrogênio hibridizado sp^2 doa um elétron ligante ao sistema π. Esse elétron, juntamente com um de cada um dos cinco átomos de carbono, fornece à piridina um sexteto de elétrons semelhante ao do benzeno. Os dois elétrons não compartilhados do nitrogênio da piridina estão em um orbital sp^2 que se localiza no mesmo plano que os átomos do anel. Esse orbital sp^2 não se sobrepõe com os orbitais *p* do anel (diz-se, consequentemente, que ele é *ortogonal* aos orbitais *p*). O par de elétrons não compartilhado no nitrogênio não é parte do sistema π, e esses elétrons conferem à piridina propriedades de uma base fraca.

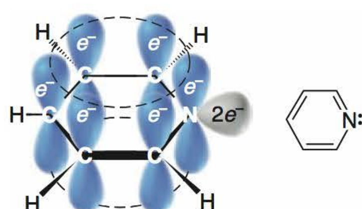


Figura 14.20 A piridina é aromática e uma base fraca. Seu átomo de nitrogênio tem um par de elétrons não compartilhados em um orbital sp^2 (visto em cinza) que não faz parte do sistema aromático.

No pirrol (Fig. 14.21) os elétrons são arranjados diferentemente. Uma vez que os átomos de carbono do anel de pirrol contribuem com apenas quatro elétrons π, o nitrogênio hibridizado sp^2 deve contribuir com dois elétrons para fornecer um sexteto aromático. Devido a esses elétrons serem uma parte do sexteto aromático, eles não estão disponíveis para serem doados para um próton. Portanto, em solução aquosa, o pirrol não é apreciavelmente básico.

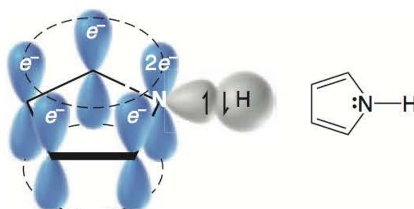


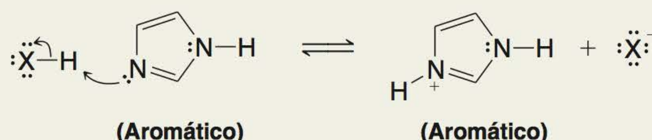
Figura 14.21 O pirrol é aromático, mas não é básico. Ele não tem pares de elétrons não compartilhados. O par de elétrons no nitrogênio faz parte do sistema aromático.

Problema Resolvido 14.6

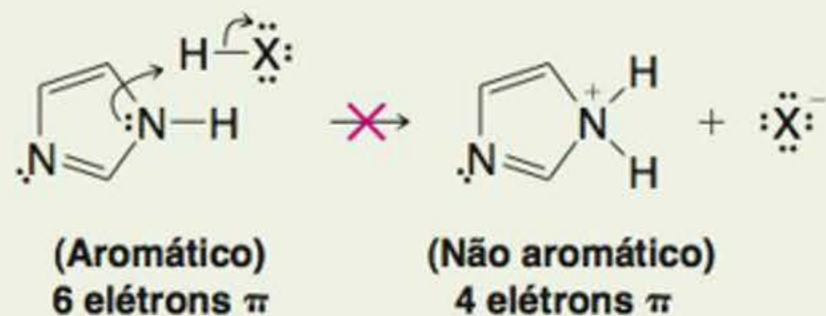
A imidazola (à direita) tem dois nitrogênios. O N3 é relativamente básico (como o nitrogênio da piridina). O N1 é relativamente não básico (como o nitrogênio do pirrol). Explique as diferentes basicidades desses dois nitrogênios.



ESTRATÉGIA E RESPOSTA Quando a imidazola aceita um próton em N3 o par de elétrons que aceita o próton não faz parte do sistema π de seis elétrons que faz a imidazola ser aromática. Consequentemente, a base conjugada formada ainda é aromática (ela é um cátion aromático) e retém a sua energia de ressonância de estabilização.



Por outro lado, se a imidazola aceitasse o próton em N1 o íon resultante (o qual não é formado) **não** seria aromático e teria uma energia de potencial muito grande (perderia a sua ressonância de estabilização). Por isso, N1 não é apreciavelmente básico.



O furano e o tiofeno são, estruturalmente, bastante semelhantes ao pirrol. O átomo de oxigênio no furano e o átomo de enxofre no tiofeno estão hibridizados sp^2. Em ambos os compostos, o orbital p do heteroátomo doa dois elétrons para o sistema π. Os átomos de oxigênio e de enxofre do furano e do tiofeno sustentam um par de elétrons não compartilhado em um orbital sp^2 (Fig. 14.22) que é ortogonal ao sistema π.

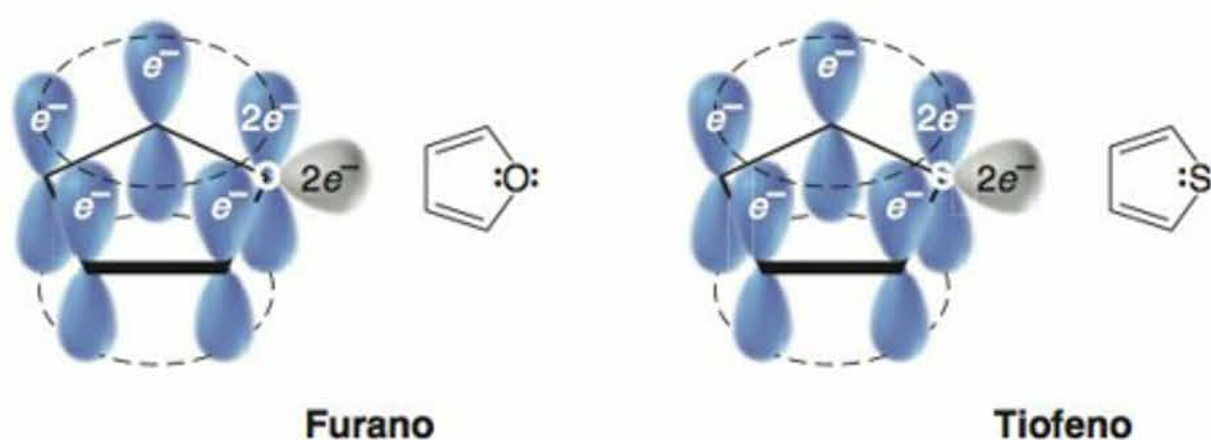
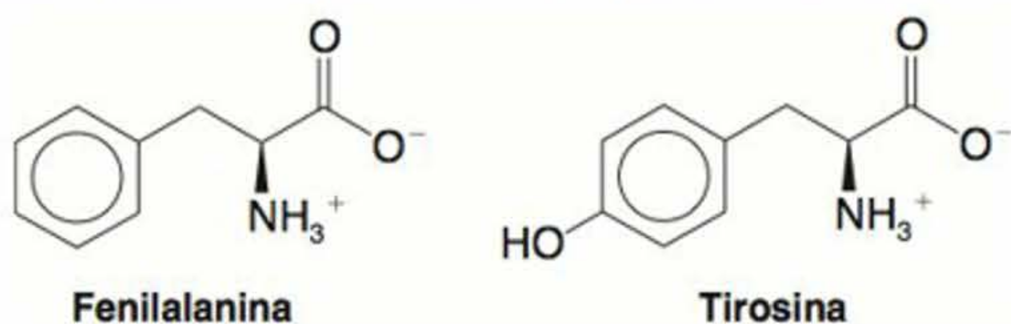


Figura 14.22 O furano e o tiofeno são aromáticos. Em cada caso, o heteroátomo fornece um par de elétrons para o sistema aromático, mas cada um tem um par de elétrons não compartilhado em um orbital sp^2 que não faz parte do sistema aromático.

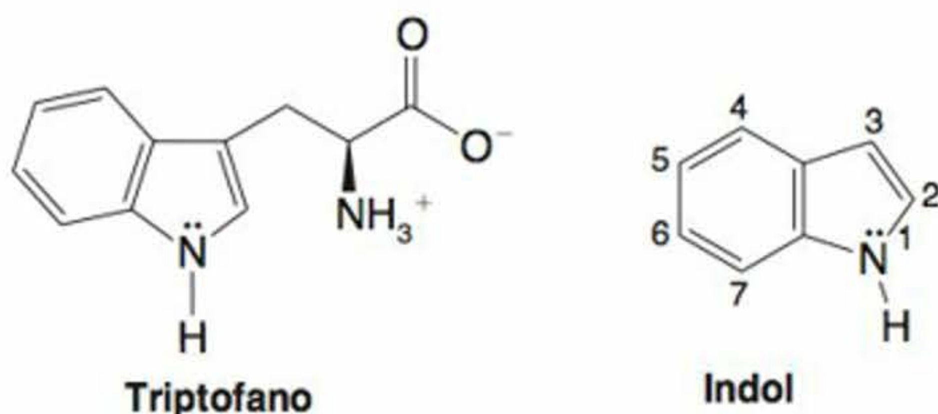
14.10 Compostos Aromáticos na Bioquímica

Os compostos com anéis aromáticos ocupam numerosas e importantes posições em reações que ocorrem nos seres vivos. Seria impossível descrever todos eles neste capítulo. Entretanto, apontaremos alguns exemplos agora e veremos outros mais tarde.

Dois aminoácidos necessários para a síntese de proteínas contêm o anel benzênico.



Um terceiro aminoácido aromático, o triptofano, contém um anel benzênico unido a um anel pirrólico. (Esse sistema aromático de anéis é chamado de sistema indólico, veja a Seção 20.1B.)





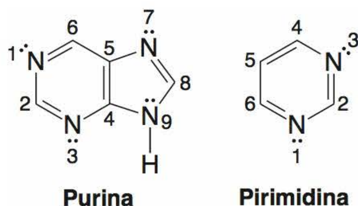
Laticínios, grãos, peixe, carne e aves são fontes alimentares de aminoácidos essenciais.

Parece que os humanos, por causa do curso da evolução, não têm a habilidade bioquímica para sintetizar o anel benzênico. Em decorrência disso, a fenilalanina e os derivados



do triptofano são essenciais na alimentação humana. Uma vez que a tirosina pode ser sintetizada a partir da fenilalanina em uma reação catalisada por uma enzima conhecida como *fenilalanina hidroxilase*, ela não é essencial na alimentação desde que a fenilalanina esteja presente.

Os compostos aromáticos heterocíclicos também estão presentes em muitos sistemas bioquímicos. Os derivados da purina e da pirimidina são partes essenciais do DNA e do RNA:



O DNA é uma molécula responsável pelo armazenamento de informação genética e o RNA está proeminentemente envolvido na síntese de enzimas e outras proteínas (Capítulo 25).

Problema de Revisão 14.13

(a) O grupo —SH é algumas vezes chamado de *grupo mercapto*. A 6-mercaptopurina é utilizada no tratamento da leucemia aguda. Escreva a sua estrutura. **(b)** O alopurinol, um composto utilizado para tratar a gota, é a 6-hidroxipurina. Escreva a sua estrutura.

A **nicotinamida adenina dinucleotídeo**, uma das mais importantes coenzimas (Seção 24.9) nas oxidações e reduções biológicas, inclui tanto um derivado da piridina (nicotinamida) quanto um derivado da purina (adenina) na sua estrutura. A sua fórmula está mostrada na Fig. 14.23 como NAD^+, a forma oxidada que contém o anel aromático piridínio. A forma reduzida da coenzima é NADH, na qual o anel da piridina não é mais aromático devido à presença de um hidrogênio adicional e de dois elétrons no anel.

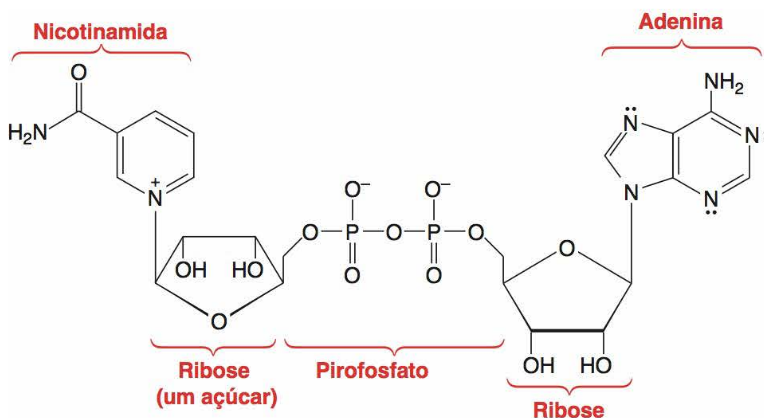


Figura 14.23 A nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+).

Um papel-chave do NAD^+ no metabolismo é servir como uma coenzima para a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) na glicólise, o caminho pelo qual a glicose é quebrada para a produção de energia. Na reação catalisada pelo GAPDH (Fig. 14.24), o grupo aldeído do gliceraldeído-3-fosfato (GAP) é oxidado a um grupo carboxila (incorporado como anidrido fosfórico) no 1,3-bisfosfoglicerato (1,3-BPG). Concomitantemente, o anel aromático piridínio do NAD^+ é reduzido à sua forma de mais alta energia, o NADH. Uma das maneiras de utilização da energia química estocada no anel não aromático do NADH é na mitocôndria para a produção de ATP, onde ocorrem o transporte de elétrons do citocromo e a fosforilação oxidativa. Lá, a liberação de energia química do NADH pela oxidação para a forma aromática mais estável NAD^+ (e de um próton) está acoplada com o bombeamento de prótons através da parte interna da membrana mitocondrial. Um gradiente eletroquímico é criado através da membrana mitocondrial, o qual dirige a síntese do ATP pela enzima ATP sintase.

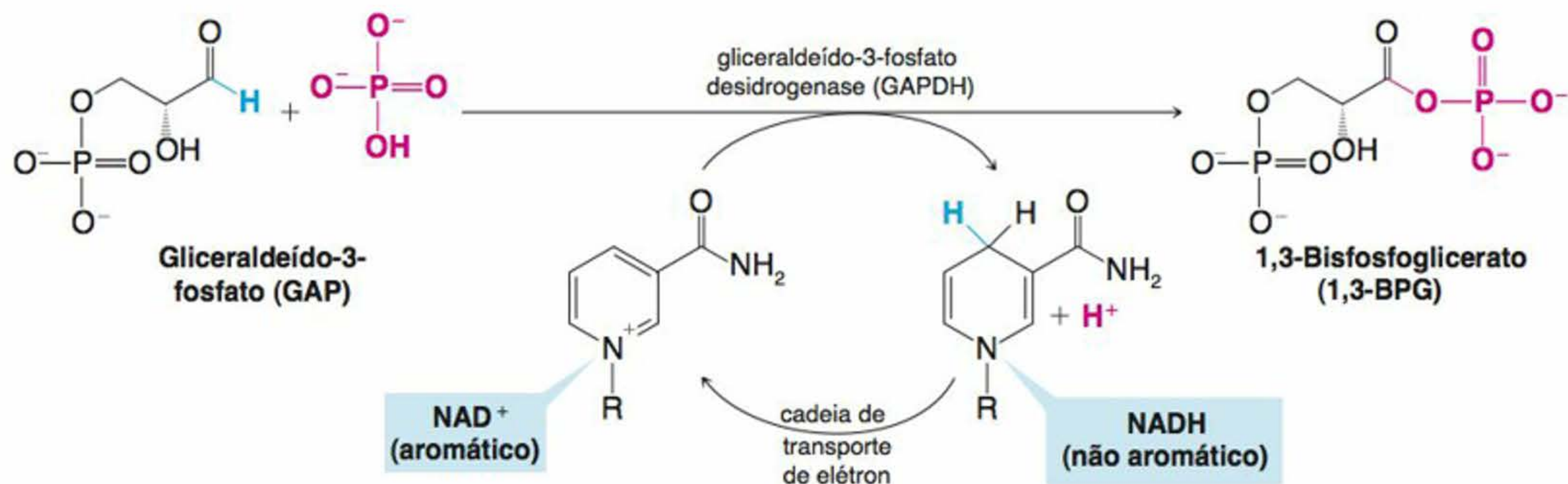
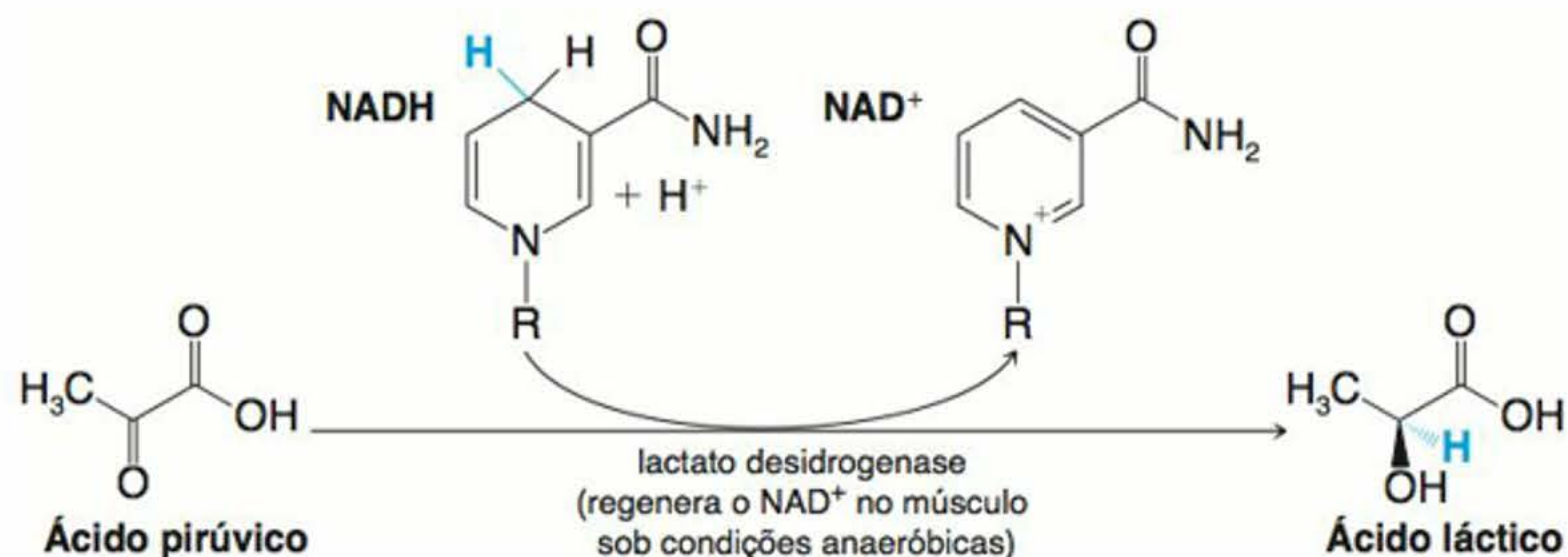
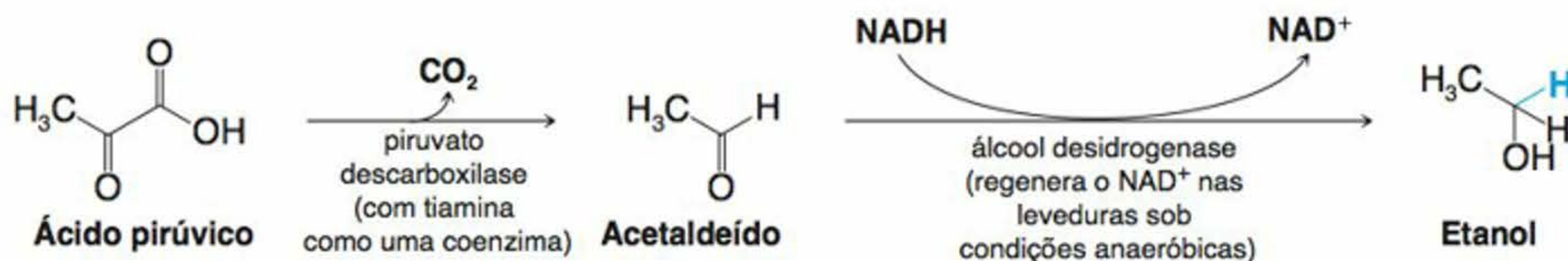


Figura 14.24 O NAD$^+$, como a coenzima na gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), é usado para oxidar o gliceraldeído-3-fosfato (GAP) a 1,3-bisfosfoglicerato durante a degradação da glicose na glicólise. Um dos caminhos pelos quais o NADH pode ser reoxidado à NAD$^+$ é pela cadeia de transporte de elétron na mitocôndria, onde, sob condições aeróbicas, a rearomatização do NADH ajuda a conduzir a síntese de ATP.

A energia química estocada no NADH é utilizada também para realizar muitas outras reações bioquímicas essenciais. O NADH é parte de uma enzima chamada de lactato desidrogenase que reduz o grupo cetona do ácido pirúvico ao grupo álcool do ácido lático. Aqui, o anel não aromático do NADH é convertido no anel aromático do NAD$^+$. Esse processo é importante nos músculos operando sob condições de privação de oxigênio (metabolismo anaeróbico), onde a redução do ácido pirúvico a ácido lático pelo NADH serve para regenerar o NAD$^+$ que é necessário para continuar a síntese glicolítica do ATP:

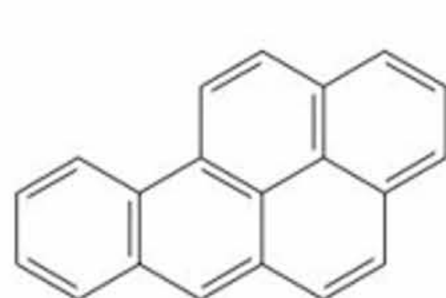


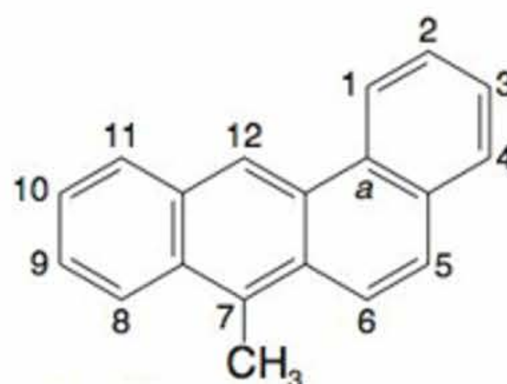
As leveduras que crescem sob condições anaeróbicas (fermentação) também têm um caminho para regenerar o NAD$^+$ a partir do NADH. Sob condições de privação de oxigênio, as leveduras convertem o ácido pirúvico a acetaldeído através da descarboxilação (o CO_2 é liberado); então o NADH na álcool desidrogenase reduz o acetaldeído a etanol. Como nos músculos ávidos por oxigênio, esse caminho ocorre com o propósito de regenerar o NAD$^+$ necessário para continuar a síntese glicolítica do ATP.



Apesar de muitos compostos aromáticos serem essenciais para a vida, outros são perigosos. Muitos são bastante tóxicos, e vários compostos benzenoides, incluindo o próprio benzeno, são **carcinogênicos**. Dois outros exemplos são o benzo[*a*]pireno e o 7-metilbenz[*a*]antraceno.







Benzo[*a*]pireno **7-Metilbenz[*a*]antraceno**

O hidrocarboneto benzo[*a*]pireno tem sido encontrado na fumaça de cigarros e na descarga de automóveis. Ele também é formado pela combustão incompleta de qualquer combustível fóssil. Ele também é encontrado nas carnes defumadas e exalado do asfalto das ruas em um dia quente de verão. O benzo[*a*]pireno é tão carcinogênico que pode-se induzir cânceres de pele em ratos com certeza quase absoluta simplesmente aplicando-se uma camada de benzo[*a*]pireno em uma área do corpo previamente depilada.

Dica Útil

O mecanismo para os efeitos carcinogênicos dos compostos com o benzo[a]pireno foi discutido em "A Química de ... Epóxidos, Carcinogênios e Oxidação Biológica" na Seção 11.14.

14.11 *Espectroscopia de Compostos Aromáticos*

14.11A Espectro de RMN de ^1H

- Os hidrogênios do anel de derivados de benzeno absorvem em campo baixo na região entre δ 6,0 e δ 9,5.

Na Seção 14.7C descobrimos que a absorção ocorre em campo mais baixo porque uma corrente de anel gerada no anel benzênico cria um campo magnético, chamado de "campo induzido", o qual reforça o campo magnético aplicado nas posições dos prótons do anel. Esse reforço faz com que os prótons do benzeno sejam altamente desblindados.

Aprendemos também na Seção 14.7C que os hidrogênios internos dos compostos aromáticos de anéis grandes como o [18]anuleno, devido as suas posições, são altamente blindados por esse campo induzido. Consequentemente, eles absorvem em frequência anormalmente baixa, geralmente em valores negativos de delta.

14.11B Espectro de RMN de ^{13}C

- Os átomos de carbono do anel benzênico geralmente absorvem na região δ 100–170 nos espectros de RMN de ^{13}C.

A Fig. 14.25 fornece um espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado do 4-*N*,*N*-dietilaminobenzaldeído e permite um exercício de atribuição de ^{13}C de um composto com átomos de carbono tanto aromáticos quanto alifáticos.

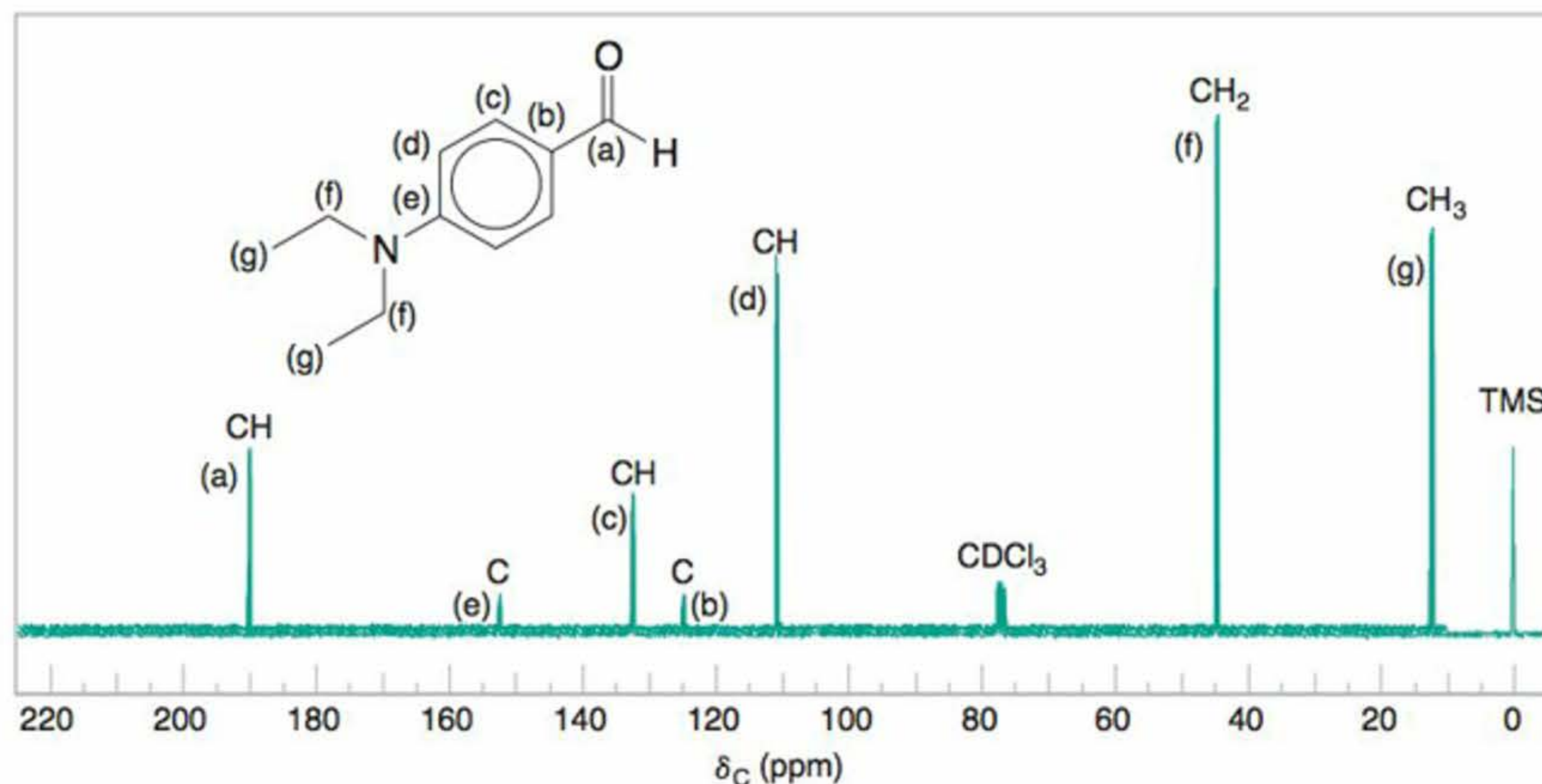
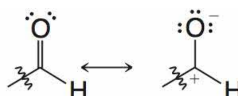


Figura 14.25 Espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado do 4-*N*,*N*-dietilaminobenzaldeído. As informações de DEPT e as atribuições dos carbonos são vistas em cada pico.

Os espectros de DEPT (não fornecidos para economizar espaço) mostram que o sinal em δ 45 surge de um grupo CH_2 e aquele em δ 13 surge de um grupo CH_3. Isso nos permite atribuir esses dois sinais imediatamente aos dois carbonos dos grupos etila equivalentes.

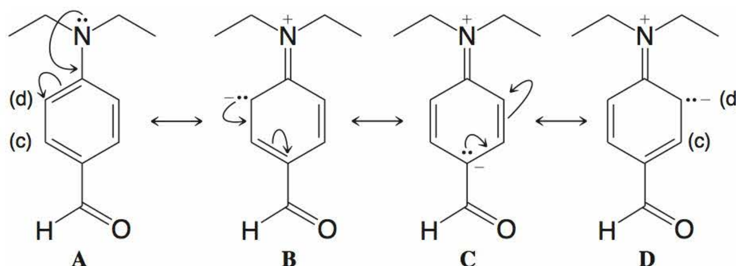
Os sinais em δ 126 e δ 153 aparecem nos espectros de DEPT como átomos de carbono que não sustentam átomos de hidrogênio e são atribuídos aos carbonos b e e (veja a Fig. 14.25). A maior eletronegatividade do nitrogênio (quando comparada à do carbono) faz com que o sinal de e seja ainda a campo mais baixo (em δ 153). O sinal em δ 190 aparece como um grupo CH nos espectros de DEPT e surge do carbono do grupo aldeído. Seu deslocamento químico é aquele campo mais baixo de todos os picos, por causa da grande eletronegatividade do seu oxigênio e porque a segunda estrutura de ressonância abaixo contribui para o híbrido. Ambos os fatores fazem com que a densidade eletrônica nesse carbono seja muito baixa, e, consequentemente, esse carbono é fortemente desblindado.



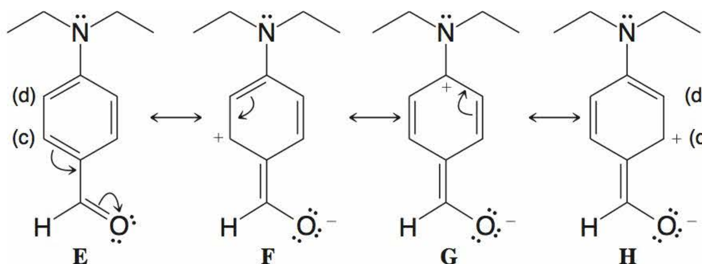
Contribuições de ressonância para um grupo aldeído

Isso deixa os sinais em δ 112 e δ 133 e os dois conjuntos de átomos de carbono do anel benzênico assinalados como c e d para serem explicados. Ambos os sinais estão indicados como grupos CH nos espectros de DEPT. Mas qual sinal pertence a que conjunto de átomos de carbono? Aqui descobrimos outra aplicação interessante da teoria de ressonância.

Se escrevermos as estruturas de ressonância **A–D** envolvendo o par de elétrons não compartilhado do grupo amino, veremos que as contribuições feitas por **B** e **D** aumentam a densidade eletrônica no conjunto de átomos de carbono rotulados como d.



Por outro lado, escrevendo as estruturas **E–H** envolvendo o grupo aldeído veremos que as contribuições feitas por **F** e **H** diminuem a densidade eletrônica no conjunto de átomos de carbono assinalados como c.



(Outras estruturas de ressonância são possíveis, mas não são pertinentes para o argumento aqui.)

O aumento da densidade eletrônica em um carbono aumentaria a sua blindagem e deslocaria o seu sinal para campo alto. Consequentemente, atribuímos o sinal em δ 112 ao conjunto de átomos de carbono assinalados como d. Ao contrário, a diminuição da densidade eletrônica em um carbono deslocaria o seu sinal para campo baixo; logo, atribuímos o sinal em δ 133 ao conjunto assinalado como c.

A espectroscopia de carbono-13 pode ser especialmente útil em reconhecer um composto com um alto grau de simetria. O seguinte Problema Resolvido ilustra tal aplicação.

Problema Resolvido 14.7

O espectro de ^{13}C totalmente desacoplado do próton fornecido na Fig. 14.26 é de um tribromobenzeno ($C_6H_3Br_3$). Que tribromobenzeno é esse?

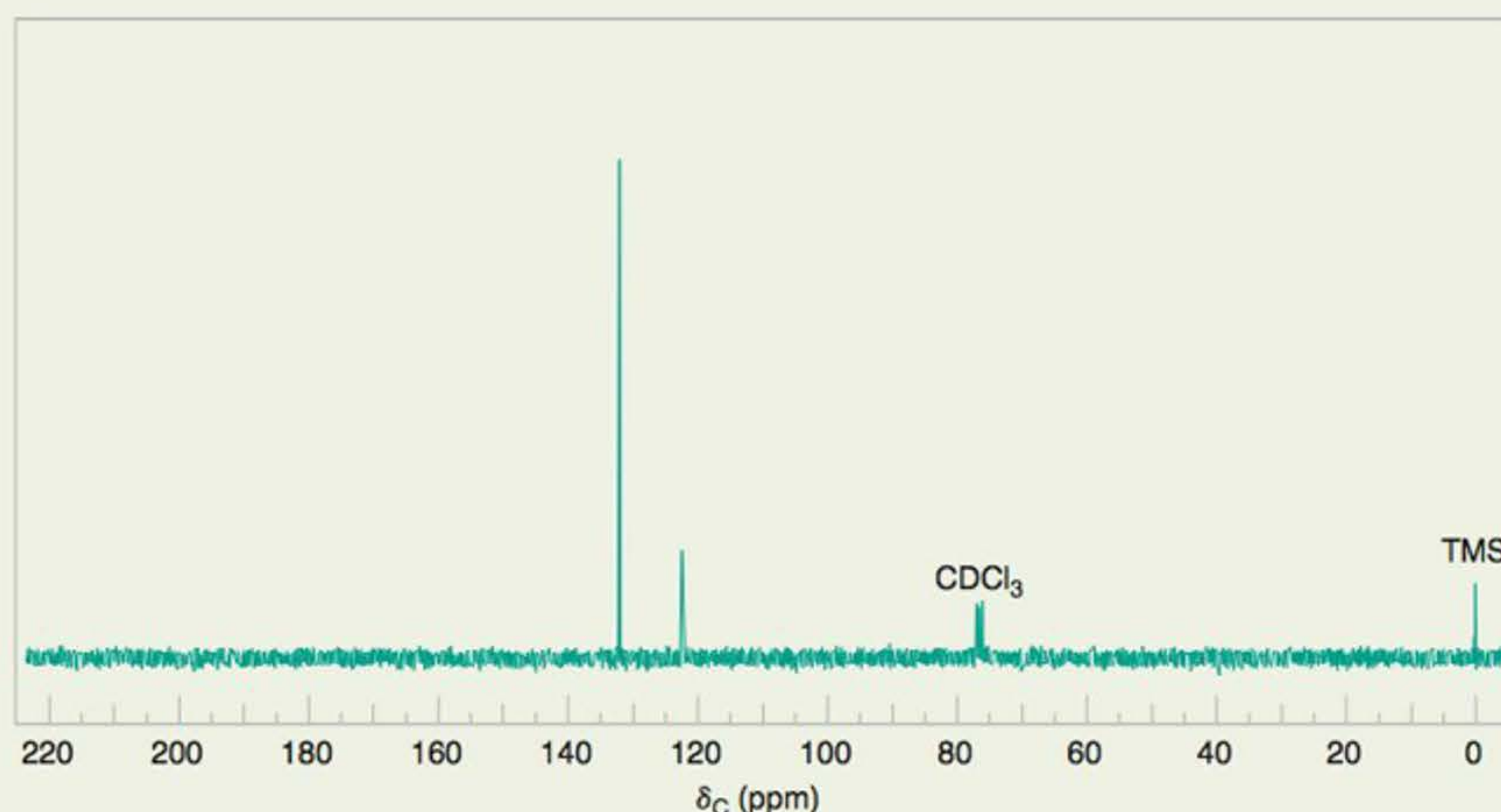
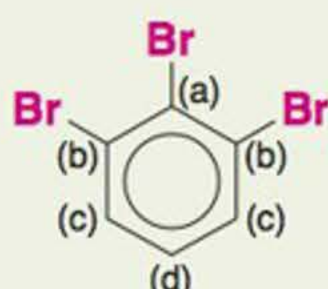
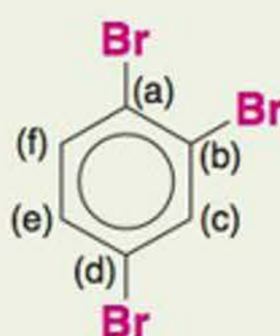
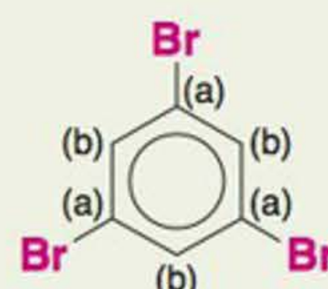


Figura 14.26 Espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado de um tribromobenzeno.

RESPOSTA Existem três tribromobenzeno possíveis:







1,2,3-Tribromobenzeno **1,2,4-Tribromobenzeno** **1,3,5-Tribromobenzeno**

Nosso espectro (Fig. 14.26) consiste em apenas dois sinais, indicando que somente dois tipos diferentes de átomos de carbono estão presentes no composto. Apenas o 1,3,5-tribromobenzeno tem um grau de simetria de tal forma que geraria apenas dois sinais e, consequentemente, ele é a resposta correta. O 1,2,3-tribromobenzeno forneceria quatro sinais e o 1,2,4-tribromobenzeno forneceria seis.

Problema de Revisão 14.14

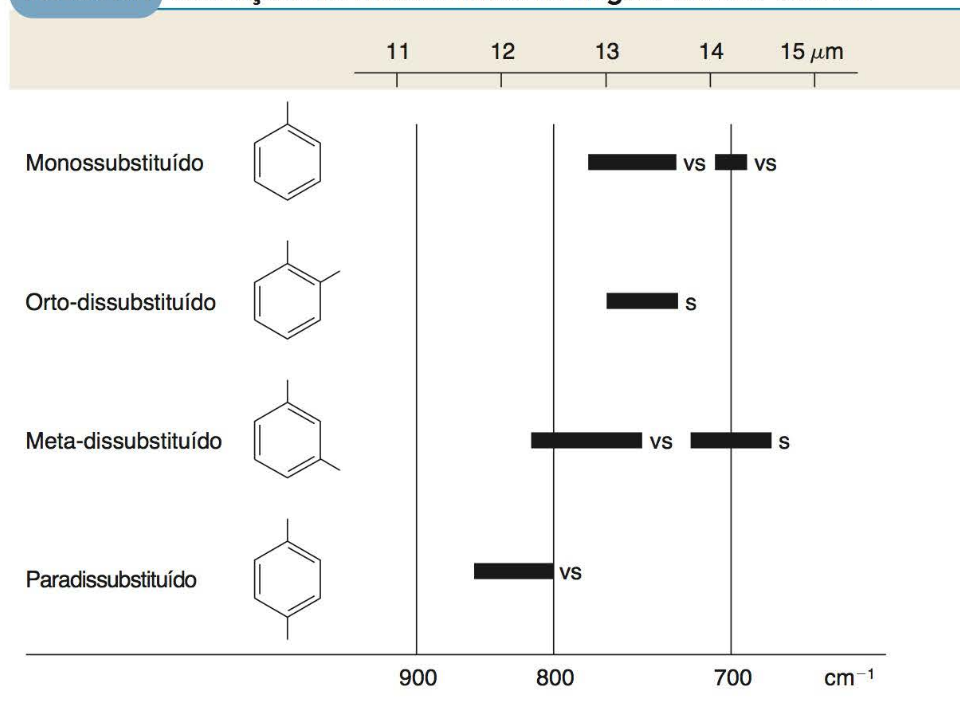
Explique como a espectroscopia de ^{13}C seria utilizada para distinguir entre os isômeros *orto-*, *meta-* e *para*dibromobenzeno.

14.11C Espectros de Infravermelho de Benzenos Substituídos

Os derivados benzênicos fornecem picos de estiramento C—H característicos próximos a 3030 cm^{-1} (Tabela 2.7). Os movimentos de estiramento do anel benzênico podem fornecer quatro bandas na região de 1450–1600 cm^{-1}, com dois picos próximos a 1500 e 1600 cm^{-1} sendo mais fortes.

Os picos de absorção fora do plano na região de 680–860 cm^{-1} podem geralmente (mas nem sempre) ser utilizados para caracterizar os padrões de substituição dos compostos benzênicos (Tabela 14.1). Os **benzenos monossubstituídos** fornecem dois picos fortes, entre 690 e 710 cm^{-1} e entre 730 e 770 cm^{-1}.

TABELA 14.1 Absorções no Infravermelho na Região[a] de 680–860 cm^{-1}



[a]s, forte; vs, muito forte.

Os **benzenos orto-dissubstituídos** mostram um pico forte de absorção entre 735 e 770 cm^{-1}, que surge dos movimentos de deformação das ligações C—H. Os **benzenos meta-dissubstituídos** mostram dois picos: um pico forte entre 680 e 725 cm^{-1} e um pico muito forte entre 750 e 810 cm^{-1}. Os **benzenos para-dissubstituídos** fornecem uma única absorção muito forte entre 800 e 860 cm^{-1}.

Problema de Revisão 14.15

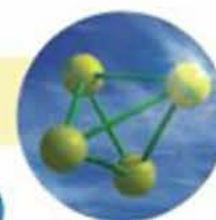
Quatro compostos benzenoides, todos com fórmula C_7H_7Br, fornecem os seguintes picos na região 680–860 cm^{-1} no IV:

A, 740 cm^{-1} (forte)
B, 800 cm^{-1} (muito forte)
C, 680 cm^{-1} (forte) e 760 cm^{-1} (muito forte)
D, 693 cm^{-1} (muito forte) e 765 cm^{-1} (muito forte)

Proponha as estruturas para **A, B, C** e **D**.

14.11D Espectros no Ultravioleta–Visível de Compostos Aromáticos

Os elétrons π conjugados de um anel benzênico fornecem absorções características no ultravioleta que indicam a presença de um anel benzênico em um composto desconhecido. Uma banda de absorção de intensidade moderada aparece próxima a 205 nm e outra banda menos intensa aparece na faixa de 250–275 nm. A conjugação fora do anel benzênico leva a absorções em outros comprimentos de onda.



A QUÍMICA DE ...

Protetores Solares (Capturando os Raios Solares e o que Acontece com Eles)

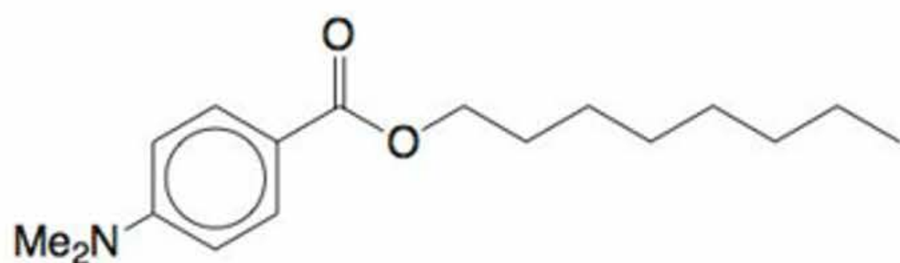
A utilização de protetores solares em anos recentes tem aumentado devido à preocupação acentuada com o risco de câncer de pele e outras situações provocadas pela exposição à radiação UV. No DNA, por exemplo, a radiação UV pode fazer com que as bases timina adjacentes formem dímeros mutagênicos. Os protetores solares produzem proteção contra a radiação UV porque contêm moléculas aromáticas que absorvem energia na região UV do espectro eletromagnético. A absorção de radiação na região do UV por essas moléculas promove os elétrons π e não ligantes para níveis de energia mais altos (Seção 13.9C), após o que a energia é dissipada pelo relaxamento através de vibração molecular. Em essência, a radiação UV é convertida em calor (radiação IV).



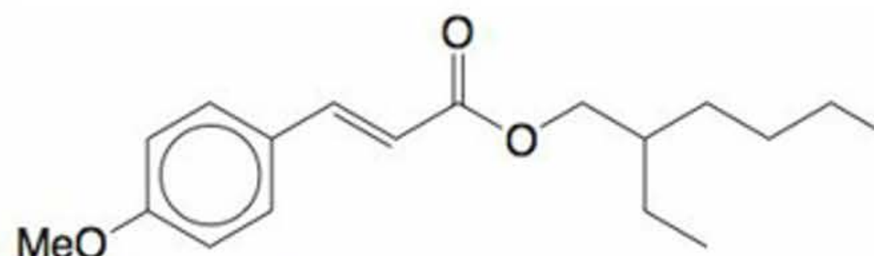
Um protetor solar UV-A e UV-B cujos ingredientes ativos são 4-metoxicinamato de octila e 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (oxibenzona).

Os protetores solares são classificados de acordo com a parte do espectro no UV onde sua absorção máxima ocorre. Três regiões do espectro no UV são tipicamente abordadas. A região de 320 a 400 nm é chamada de UV-A, a região de 280 a 320 nm é chamada de UV-B e a região de 100 a 280 nm é chamada de UV-C. A região UV-C é potencialmente a mais perigosa porque ela compreende os comprimentos de onda mais curtos no UV e é, consequentemente, a de mais alta energia. Entretanto, o ozônio e outros componentes da atmosfera da Terra absorvem comprimentos de onda no UV-C e, assim, estamos protegidos da radiação nessa parte do espectro desde que a atmosfera da Terra não seja ainda mais comprometida pelos poluentes que destroem a camada de ozônio. A maioria da radiação UV-A e parte da UV-B passam através da atmosfera para nos atingir, e é contra essas regiões do espectro que os protetores solares são formulados. O bronzeamento e as queimaduras de sol são provocados pela radiação no UV-B. O risco de câncer de pele está basicamente associado com a radiação UV-B, apesar de alguns comprimentos de onda no UV-A poderem ser importantes também.

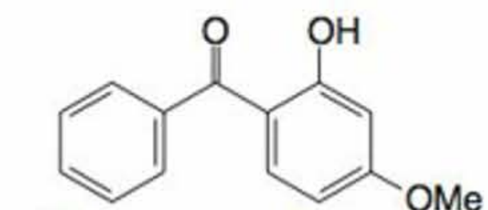
A faixa específica de proteção fornecida por um protetor solar depende da estrutura dos seus grupos que absorvem no UV. Muitos protetores solares têm estruturas derivadas dos seguintes compostos principais: ácido p-aminobenzoico (PABA), ácido cinâmico (ácido 3-fenilpropenoico), benzofenona (difenilcetona) e ácido salicílico (ácido o-hidroxibenzoico). As estruturas e o $\lambda_{máx}$ para alguns dos mais comuns agentes protetores solares são fornecidos a seguir. O ponto comum dentre eles é um centro aromático na conjugação com outros grupos funcionais.



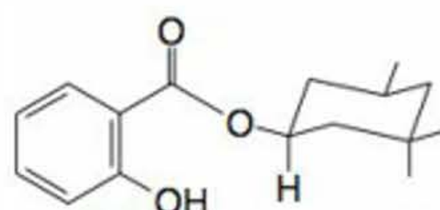
4-*N,N*-Dimetilaminobenzoato de octila (Padimato O), $\lambda_{máx}$ 310 nm



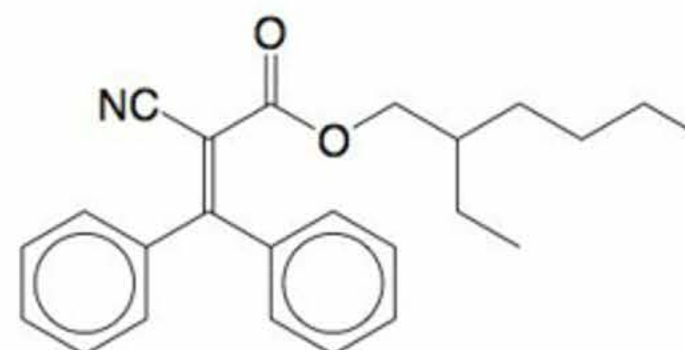
4-Metoxicinamato de 2-etil-hexila (Parsol MCX), $\lambda_{máx}$ 310 nm



2-Hidroxi-4-metoxibenzofenona (Oxibenzona), $\lambda_{máx}$ 288 e 325 nm



Salicilato de homomentila (Homosalato), $\lambda_{máx}$ 309 nm



2-Ciano-3,3-difenilacrilato de 2-etilexila (Octocrileno), $\lambda_{máx}$ 310 nm

14.11E Espectros de Massa de Compostos Aromáticos

O íon principal no espectro de massa de um benzeno substituído com alquila normalmente é o *m/z* 91 ($C_6H_5CH_2^+$), resultante da quebra entre o primeiro e segundo carbonos da cadeia alqui-

la ligada ao anel. O íon presumivelmente se origina como um cátion benzílico que se rearranja para um cátion tropílio ($C_7H_7^+$, Seção 14.7D). Outro íon visto frequentemente nos espectros de massa de compostos monoalquilbenzênicos é o *m/z* 77, correspondendo ao $C_6H_5^+$.

Termos e Conceitos Fundamentais

Os principais termos e conceitos que estão realçados ao longo do capítulo **impressos em negrito azul** estão definidos no glossário (ao final de cada volume).

Problemas

NOMENCLATURA

14.16 Escreva uma fórmula estrutural para cada um dos seguintes:

(a) Ácido 3-nitrobenzoico
(b) *p*-Bromotolueno
(c) *o*-Dibromobenzeno
(d) *m*-Dibromobenzeno
(e) 3,5-Dinitrofenol
(f) Ácido *p*-nitrobenzoico
(g) 3-Cloro-1-etoxibenzeno
(h) Ácido *p*-clorobenzenossulfônico
(i) *p*-Toluenossulfonato de metila
(j) Brometo de benzila
(k) *p*-Nitroanilina
(l) *o*-Xileno
(m) *terc*-Butilbenzeno
(n) *p*-Metilfenol
(o) *p*-Bromoacetofenona
(p) 3-Fenilciclo-hexanol
(q) 2-Metil-3-fenil-1-butanol
(r) *o*-Cloroanisol

14.17 Escreva as fórmulas estruturais e dê os nomes aceitáveis para todos os representantes dos seguintes:

(a) Tribromobenzenos
(b) Diclorofenóis
(c) Nitroanilinas
(d) Ácidos metilbenzenossulfônicos
(e) Isômeros do $C_6H_6—C_4H_9$

AROMATICIDADE

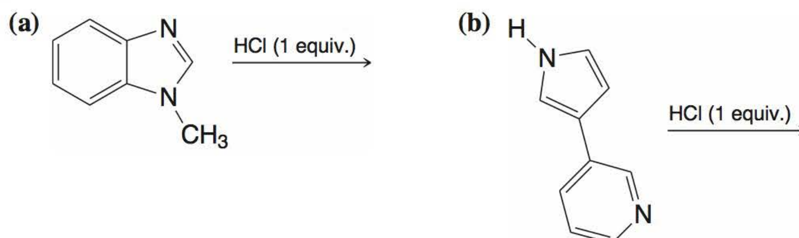
14.18 Qual das seguintes moléculas você esperaria que fosse aromática?

(a) +
(b) +
(c) O +
(d) N
(e) N + N
(f) N
(g) −
(h) −
(i) + +
(j) ·
(k) −
(l) S

14.19 Use o método do polígono e círculo para desenhar um diagrama de orbital para cada um dos seguintes compostos.

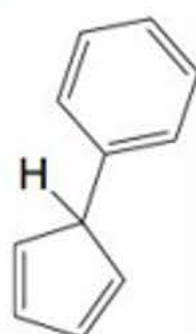
(a) +
(b) −

14.20 Escreva a estrutura do produto formado quando cada um dos seguintes compostos reagem com um equivalente molar de HCl.

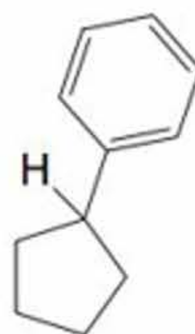




14.21 Qual dos átomos de hidrogênio mostrados a seguir é o mais ácido? Explique a sua resposta.

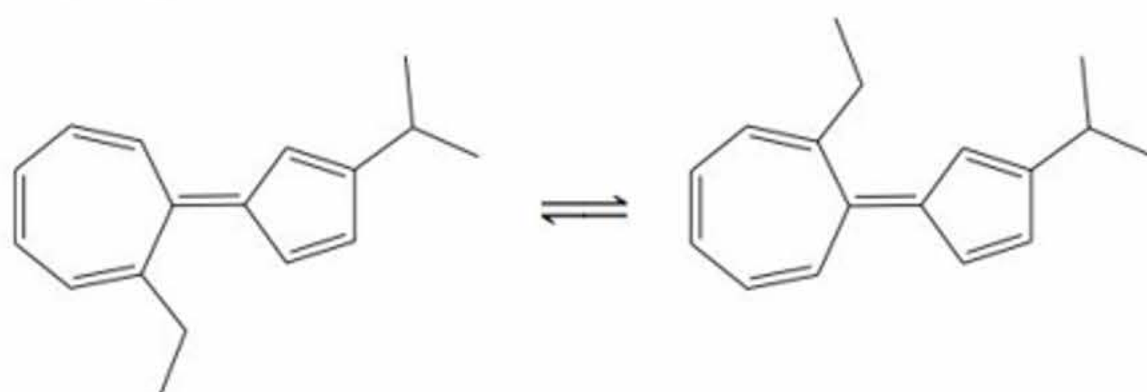


A

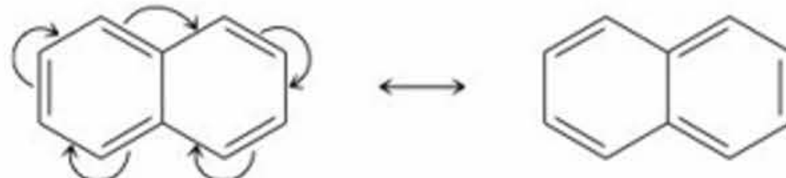


B

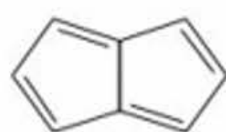
14.22 Os anéis que se seguem estão unidos por uma ligação dupla que sofre isomerização cis-trans muito mais rapidamente que a ligação de alqueno típico. Forneça uma explicação.



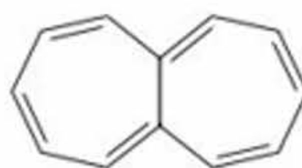
14.23 Apesar de a regra de Hückel (Seção 14.7) se aplicar estritamente aos compostos monocíclicos, ela parece ter aplicação para determinados compostos bicíclicos se admitirmos a utilização de estruturas de ressonância envolvendo apenas as ligações duplas do perímetro, como mostrado com um contribuinte de ressonância para o naftaleno a seguir.



Tanto o naftaleno (Seção 14.8A) quanto o azuleno (Seção 14.8B) têm 10 elétrons π e são aromáticos. O pentaleno (a seguir) é aparentemente antiaromático e é instável até mesmo a –100°C. O heptaleno foi preparado, mas ele sofre adição de bromo, reage com ácidos e não é plano. A regra de Hückel é aplicável a esses compostos? Caso seja, explique a falta de aromaticidade deles.

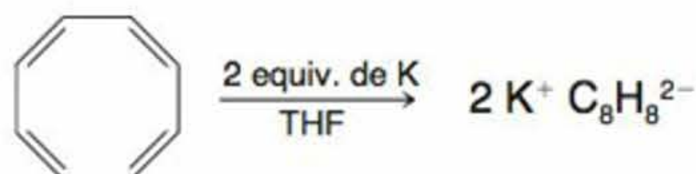


Pentaleno



Heptaleno

14.24 **(a)** Em 1960, T. Katz (Universidade de Columbia) mostrou que o ciclo-octatetraeno sofre adição de dois elétrons quando tratado com potássio metálico e forma um diânion plano estável, $C_8H_8^{2-}$ (como o sal de dipotássio):



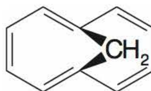
Utilize o diagrama de orbital molecular fornecido na Fig. 14.7 e explique esse resultado.

(b) Em 1964, Katz mostrou também que a remoção de dois prótons do composto visto a seguir (utilizando butilítio como a base) leva à formação de um diânion estável com a fórmula $C_8H_6^{2-}$ (como o sal de dilítio).



Proponha uma estrutura razoável para o produto e explique por que ele é estável.

14.25 Apesar de nenhum dos [10]anulenos fornecidos na Seção 14.7B ser aromático, o seguinte sistema de 10 elétrons π é aromático:

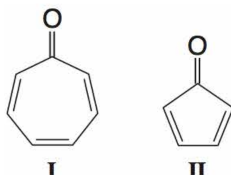


Qual fator torna isso possível?

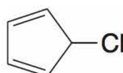
14.26 A ciclo-heptatrienona (**I**) é muito estável. A ciclopentadienona (**II**) ao contrário é bastante instável e sofre rapidamente uma reação de Diels–Alder com ela mesma.

(a) Proponha uma explicação para as estabilidades diferentes desses dois compostos.

(b) Escreva a estrutura do aduto de Diels–Alder da ciclopentadienona.



14.27 O 5-cloro-1,3-ciclopentadieno (a seguir) sofre solvólise S_N1 na presença de íon prata de maneira extremamente lenta apesar de o cloro estar duplamente alílico e os haletos alílicos normalmente se ionizarem rapidamente (Seção 15.15). Forneça uma explicação para esse comportamento.



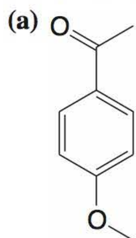
14.28 Explique o seguinte: **(a)** O ânion ciclononatetraenila é plano (apesar da tensão angular envolvida) e parece ser aromático. **(b)** Apesar do [16]anuleno não ser aromático, ele sofre facilmente a adição de dois elétrons para formar um diânion aromático.

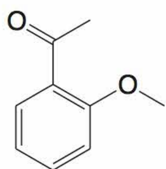
14.29 O furano possui menos caráter aromático do que o benzeno como medido por suas energias de ressonância (96 kJ mol^{-1} para o furano; 151 kJ mol^{-1} para o benzeno). Qual reação que estudamos anteriormente mostra que o furano é menos aromático do que o benzeno e pode reagir de uma maneira característica de alguns dienos?

ESPECTROSCOPIA E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL

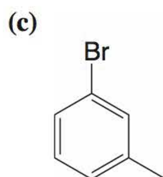
14.30 Para cada um dos pares que se seguem, prediga aspectos específicos nos seus espectros de RMN de ^1H que permitirá a você distinguir um composto do outro.

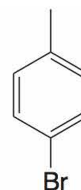
(a)



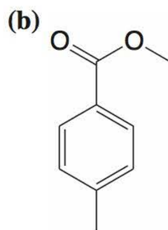


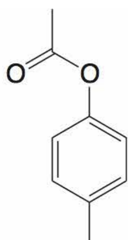
(c)





(b)





14.31 Atribua estruturas para cada um dos compostos **A, B** e **C** cujos espectros de RMN de ^1H estão mostrados na Fig. 14.27.

14.32 O espectro de RMN de ^1H do ciclo-octatetraeno consiste em uma única linha localizada em δ 5,78. O que a localização desse sinal sugere sobre a deslocalização de elétrons no ciclo-octatetraeno?

14.33 Dê uma estrutura para o composto **F** que seja consistente com os espectros de RMN de ^1H e de IV na Fig. 14.28.

14.34 Um composto (**L**) com a fórmula molecular C_9H_{10} reage com o bromo em tetracloreto de carbono e fornece um



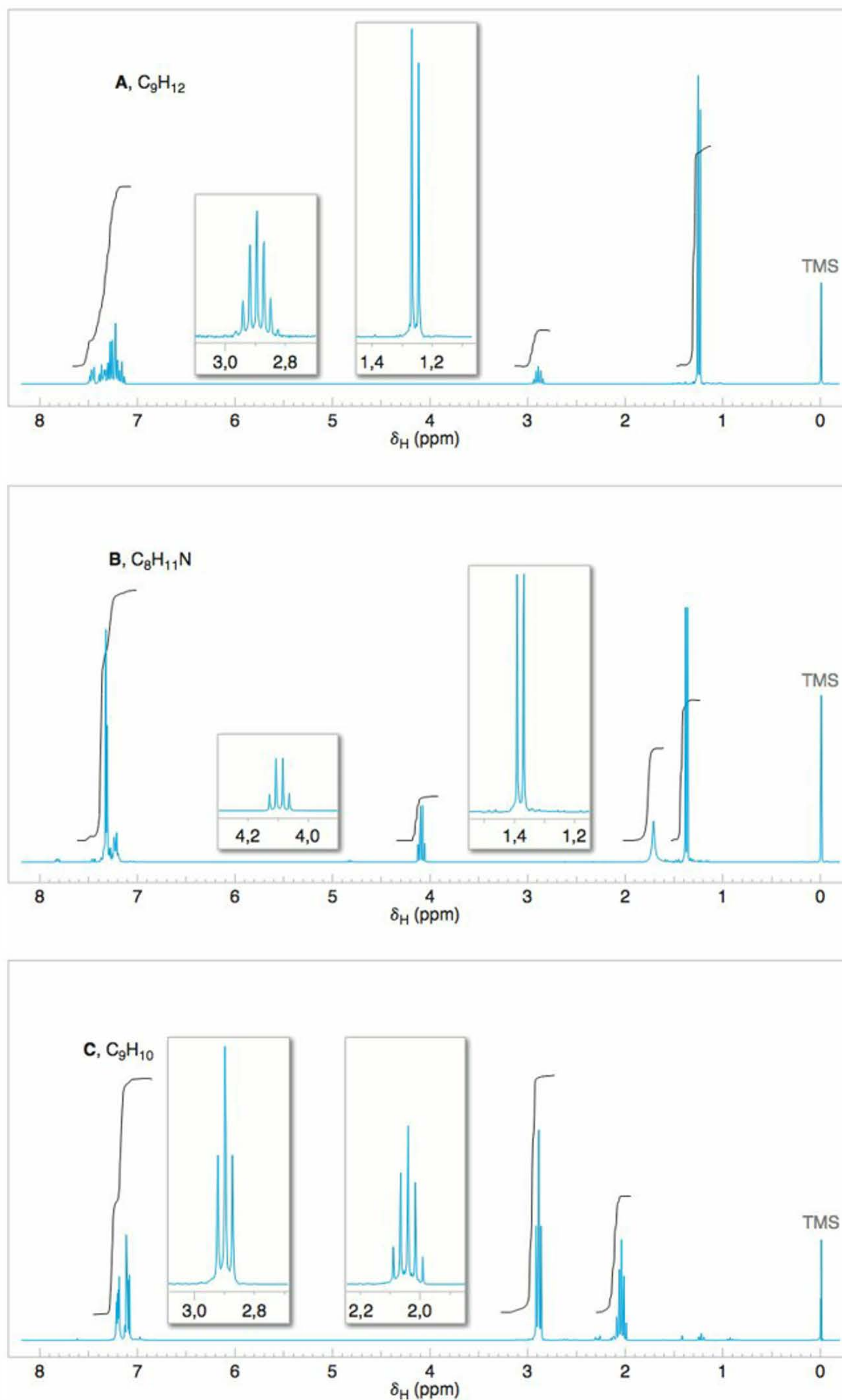
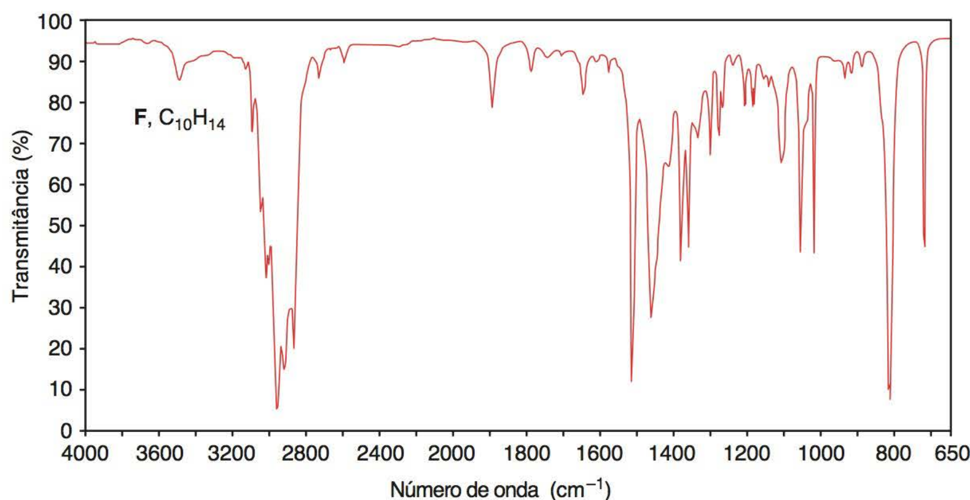


Figura 14.27 Espectros de RMN de ^{1}H de 300 MHz para o Problema 14.31. As expansões dos sinais são vistas nos gráficos internos.



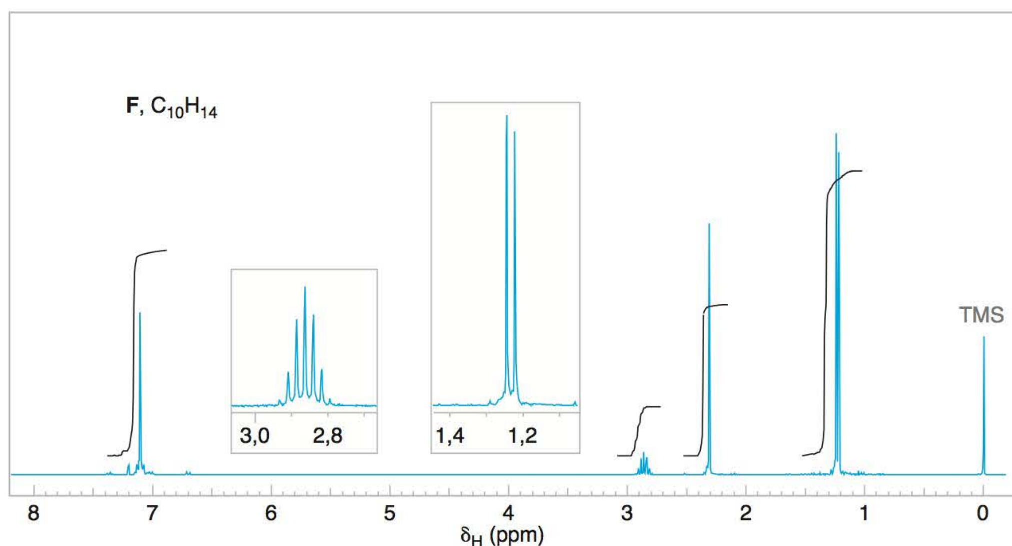


Figura 14.28 Espectros de RMN de ^1H de 300 MHz e no IV do composto **F**, Problema 14.33. As expansões dos sinais são vistas nos gráficos internos. Espectros no IV, SDBSWeb:http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/ (Instituto Nacional da Ciência e Tecnologia Industrial Avançada, 24 de Setembro, 2009)

espectro de absorção no IV que inclui os seguintes picos de absorção (w = fraca, m = média, s = forte): 3035 cm^{-1} (m), 3020 cm^{-1} (m), 2925 cm^{-1} (m), 2853 cm^{-1} (w), 1640 cm^{-1} (m), 990 cm^{-1} (s), 915 cm^{-1} (s), 740 cm^{-1} (s), 695 cm^{-1} (s). O espectro de RMN de ^1H de **L** consiste em:

Dupleto δ 3,1 (2H)	Multipleto δ 5,1	Multipleto δ 7,1 (5H)
Multipleto δ 4,8	Multipleto δ 5,8	

O espectro no UV mostra um máximo em 255 nm. Proponha uma estrutura para o composto **L** e faça atribuições para cada um dos picos no IV.

14.35 O composto **M** tem a fórmula molecular C_9H_{12}. O espectro de RMN de ^1H de **M** é fornecido na Fig. 14.29 e o espectro no IV na Fig. 14.30. Proponha uma estrutura para **M**.

14.36 Um composto (**N**) com a fórmula molecular $C_9H_{10}O$ reage com tetróxido de ósmio. O espectro de RMN de ^1H de **N** está mostrado na Fig. 14.31 e o espectro no IV de **N** está mostrado na Fig. 14.32. Proponha uma estrutura para **N**.

14.37 Os espectros de RMN de ^1H e no IV para o composto **X** (C_8H_{10}) são fornecidos na Fig. 14.33. Proponha uma estrutura para o composto **X**.



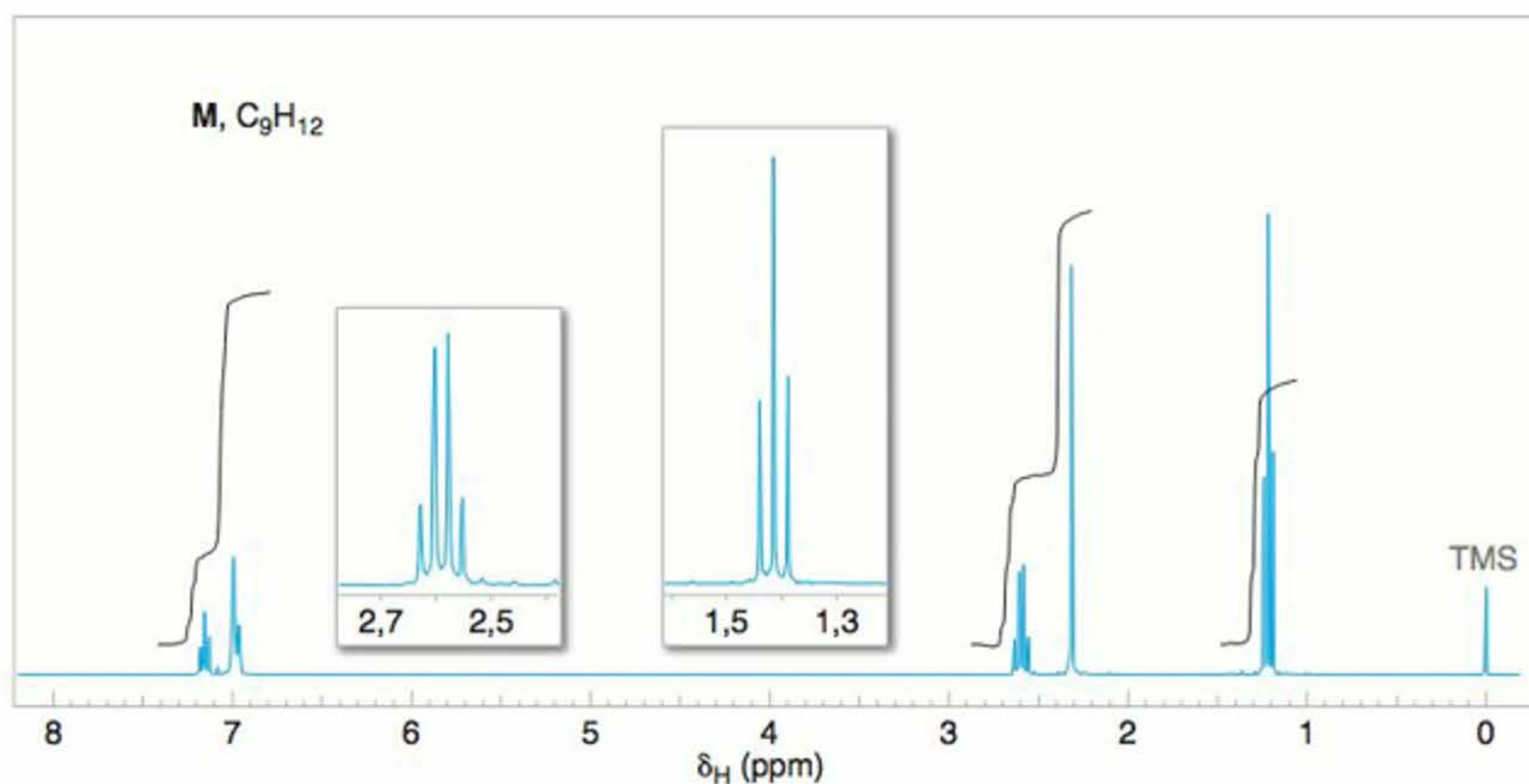


Figura 14.29 Espectros de RMN de [1]H de 300 MHz e no IV do composto **M**, Problema 14.35. As expansões dos sinais são vistas nos gráficos internos.

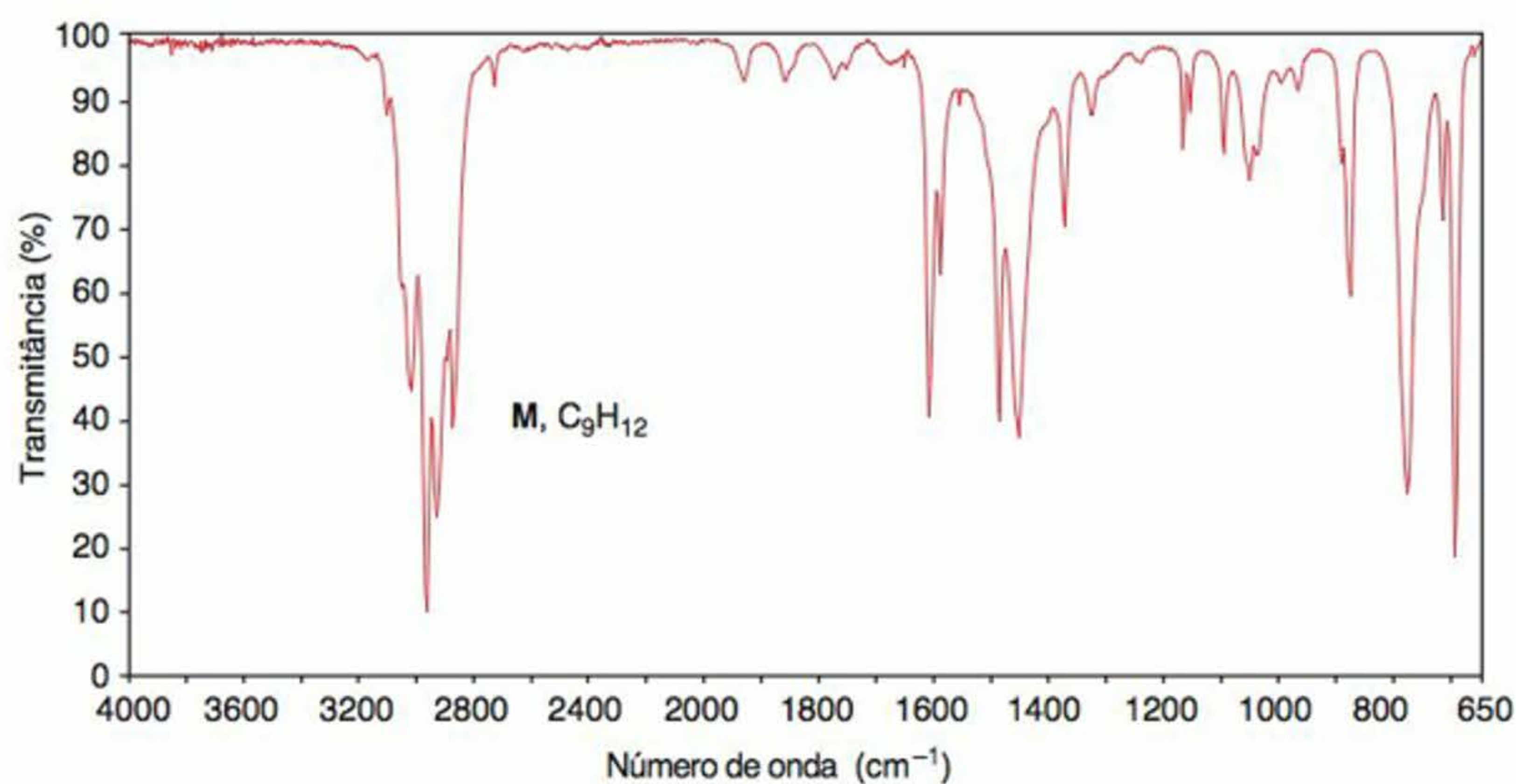


Figura 14.30 Espectro no IV do composto **M**, Problema 14.35.

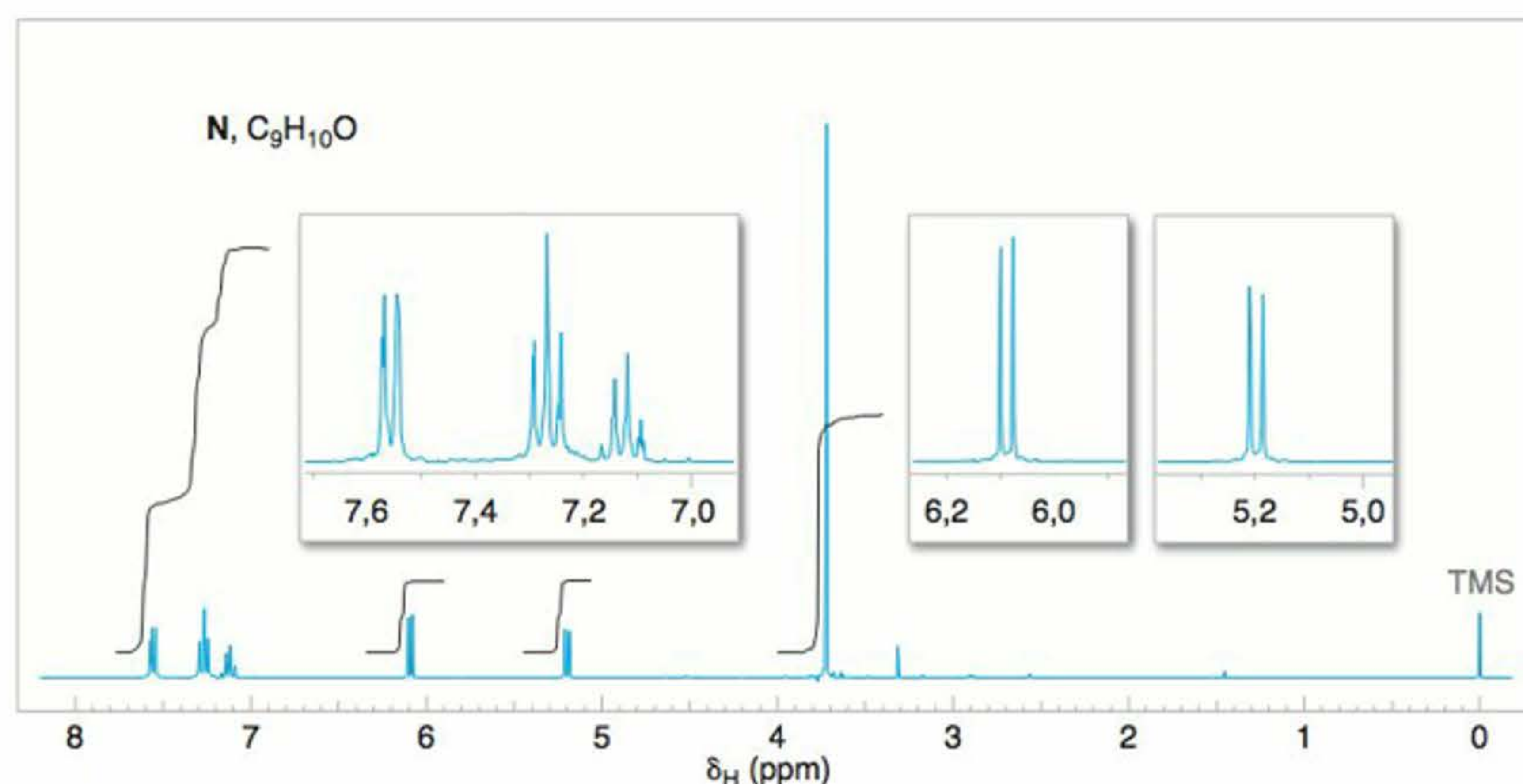


Figura 14.31 Espectros de RMN de [1]H de 300 MHz e no IV do composto **N**, Problema 14.36. As expansões dos sinais são vistas nos gráficos internos.

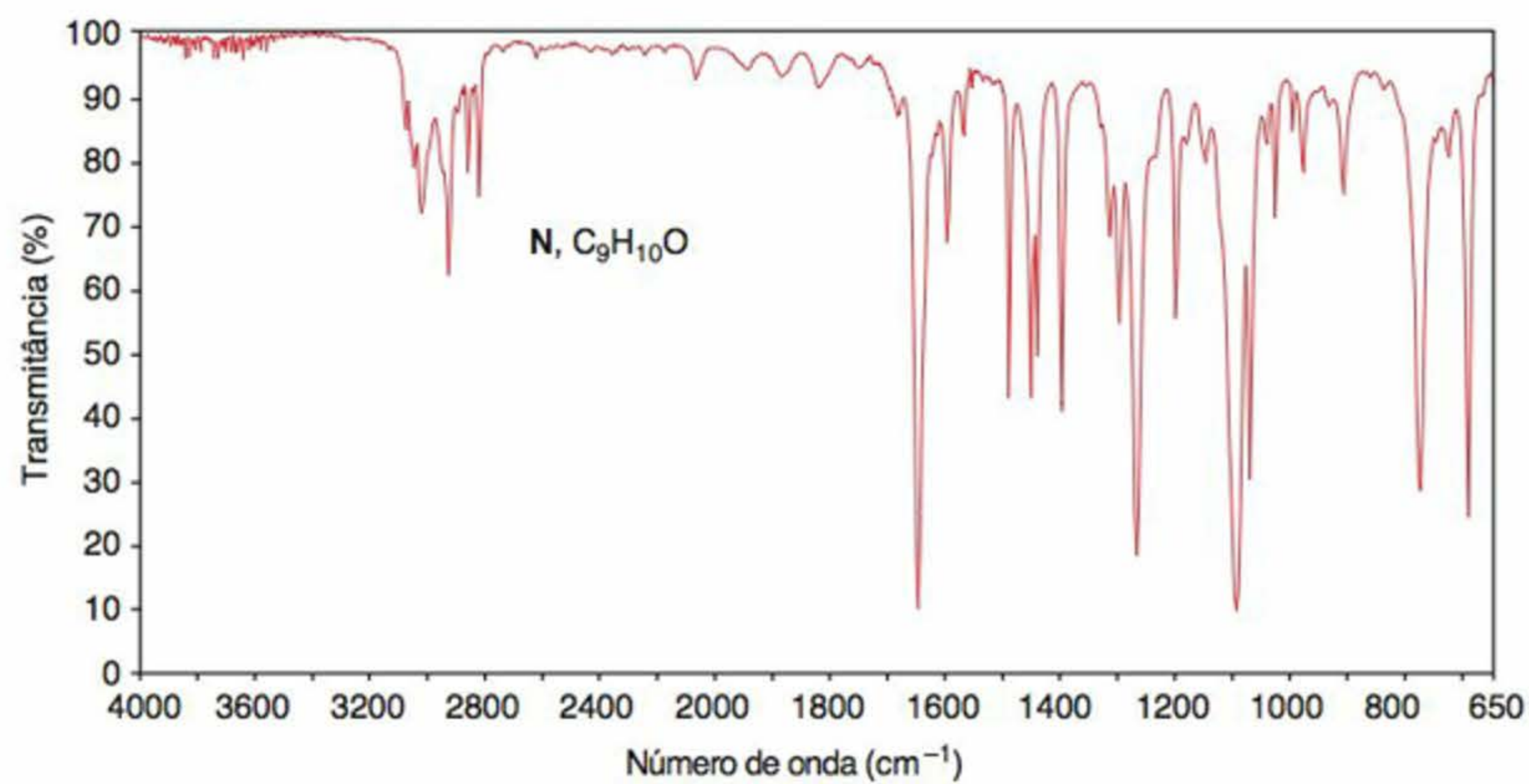
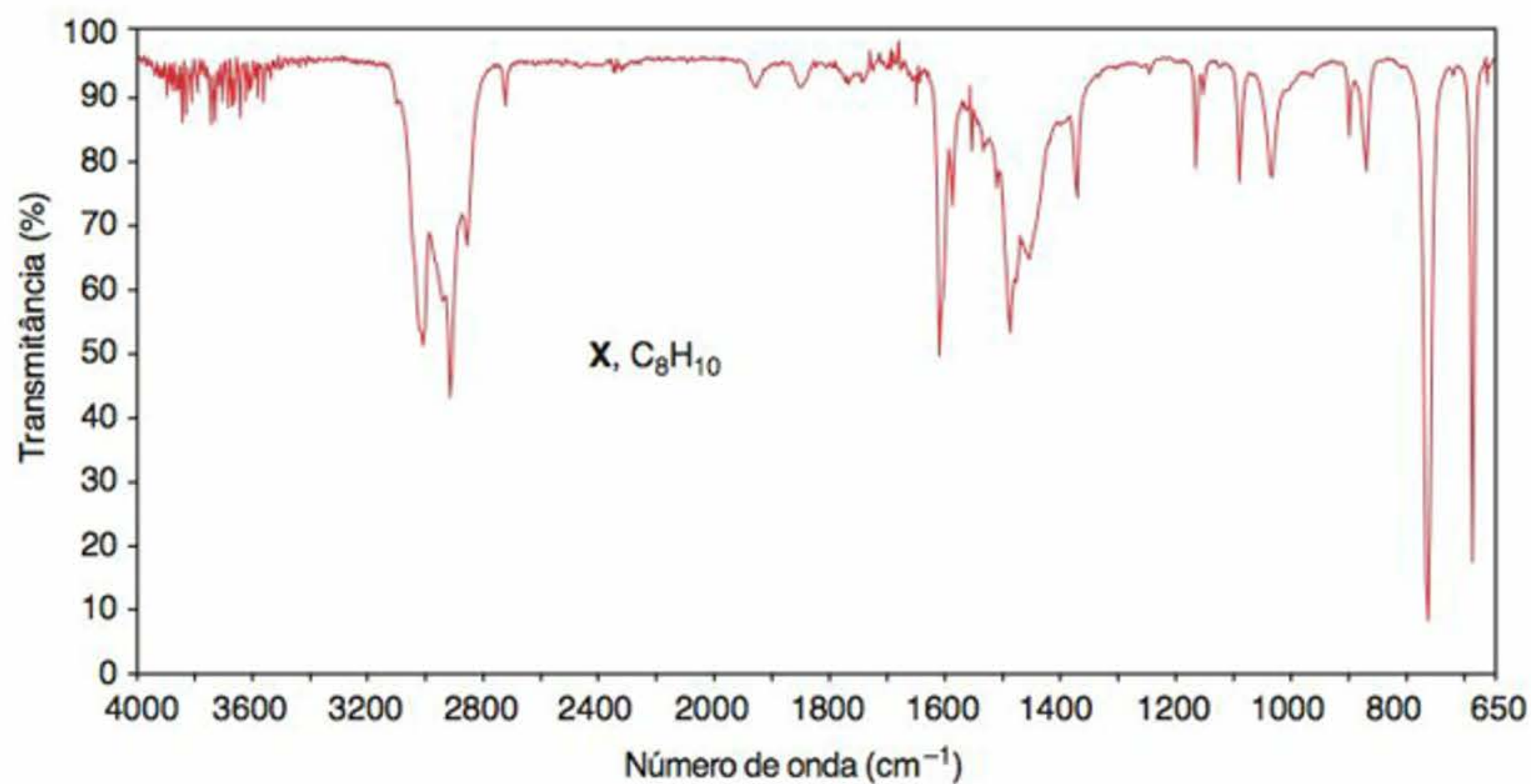


Figura 14.32 Espectro no IV do composto **N**, Problema 14.36.



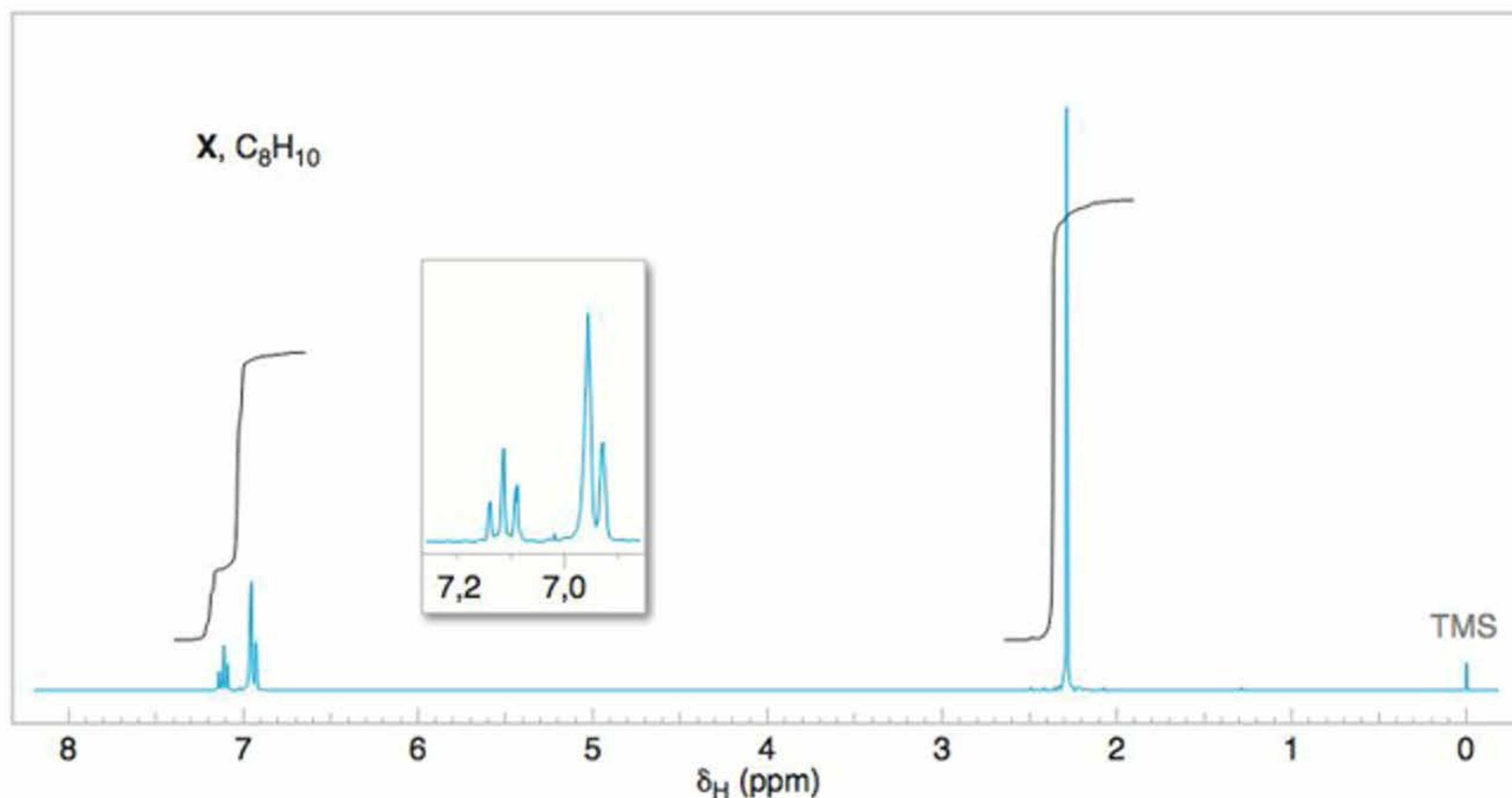
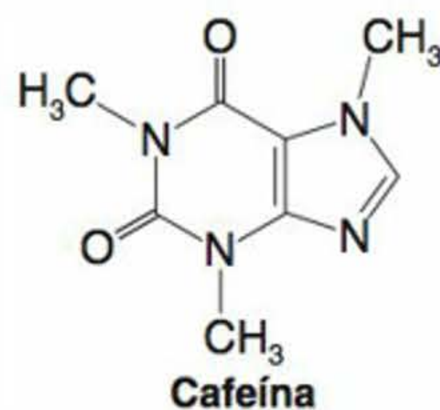


Figura 14.33 Espectros no IV e de RMN de ^1H de 300 MHz do composto **X**, Problema 14.37. As expansões dos sinais são vistas nos gráficos internos.

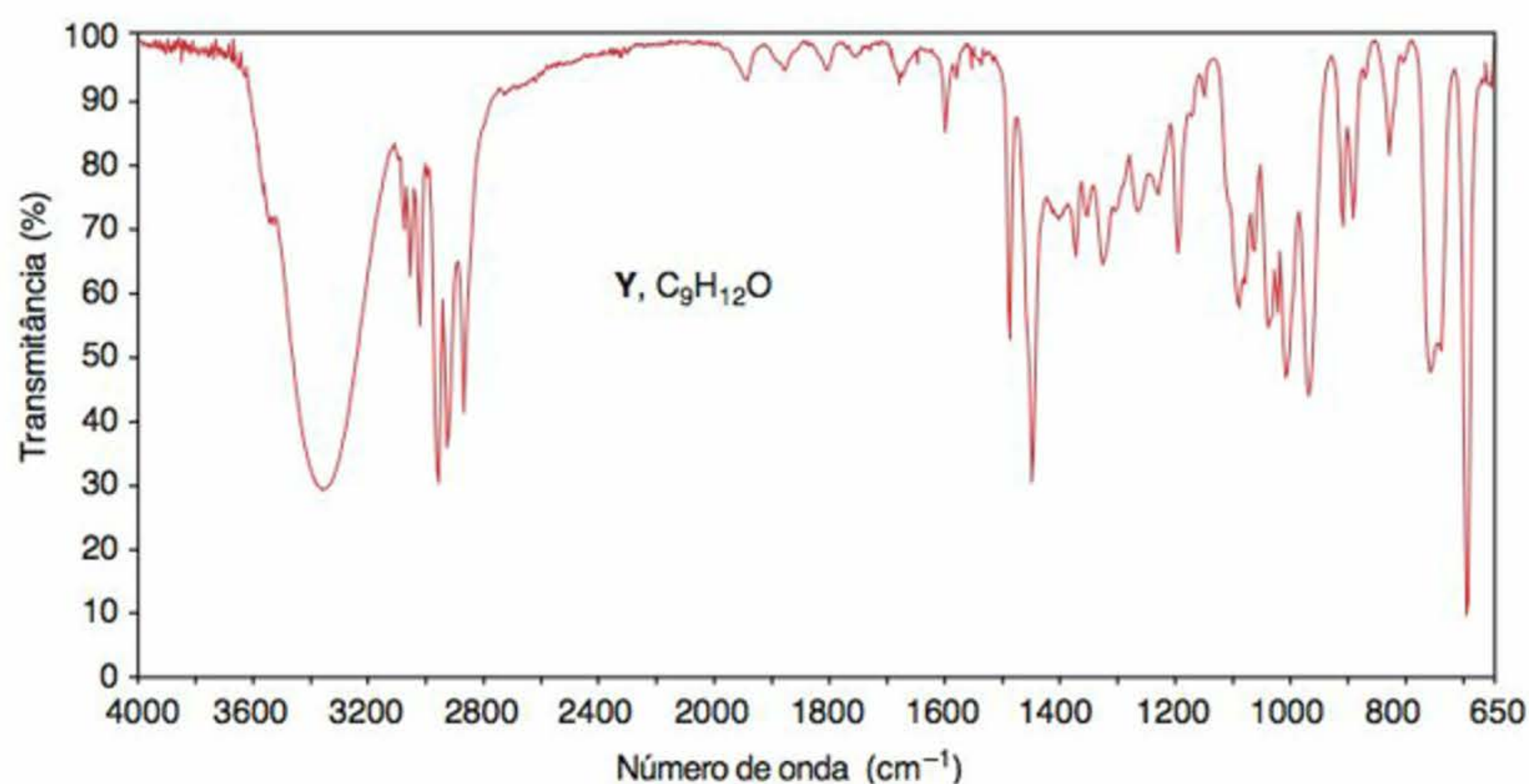


14.38 Os espectros de RMN de ^1H e no IV do composto **Y** ($C_9H_{12}O$) são fornecidos na Fig. 14.34. Proponha uma estrutura para **Y**.

14.39 **(a)** Quantos picos você esperaria encontrar no espectro de RMN de ^1H da cafeína?



(b) Quais picos característicos você esperaria encontrar no espectro no IV da cafeína?



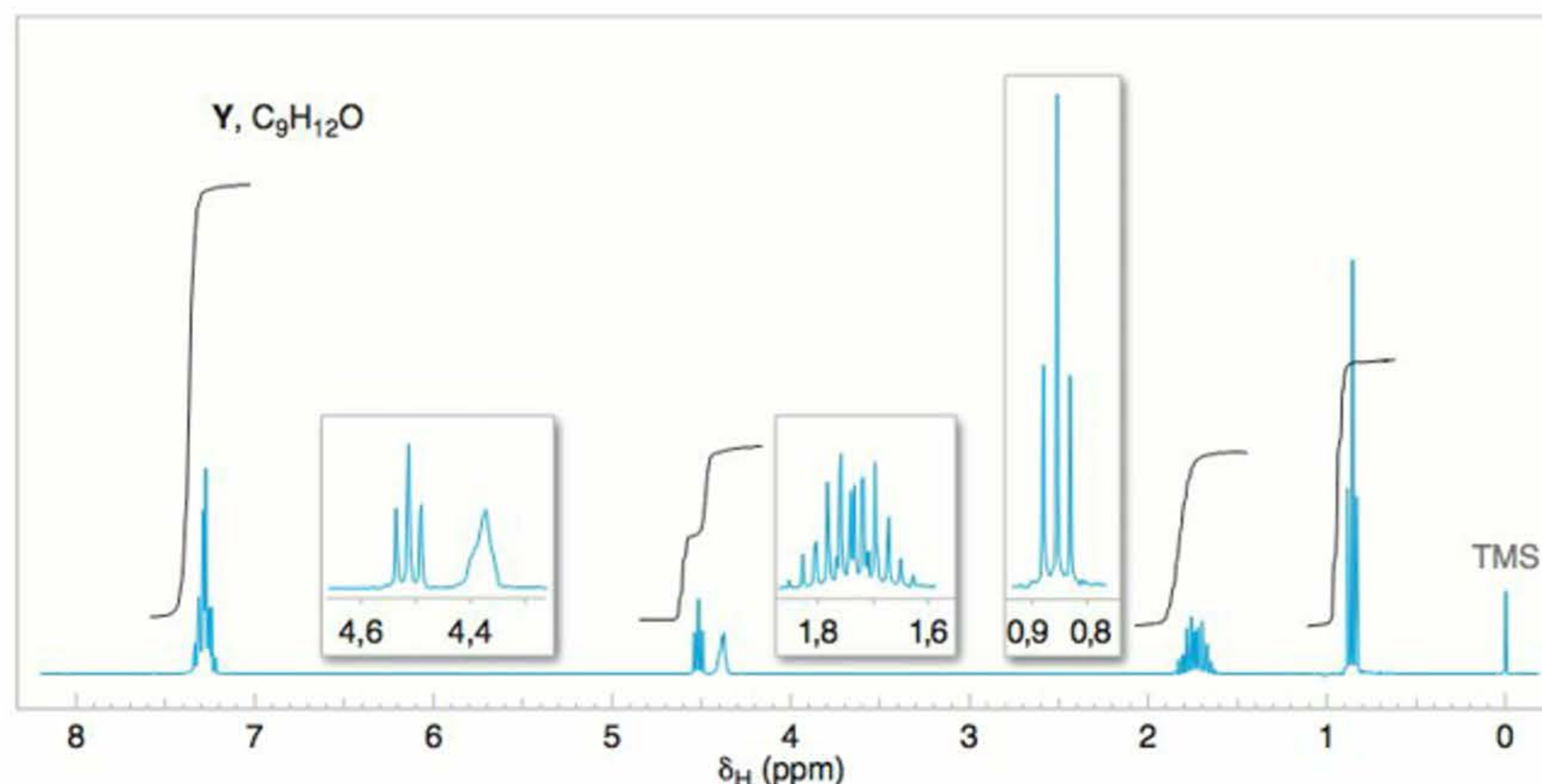
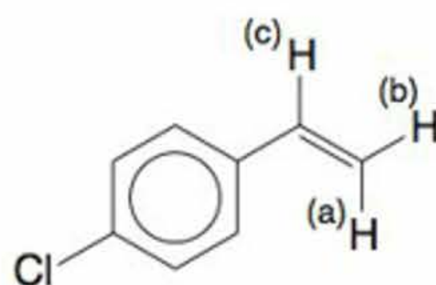


Figura 14.34 Espectros no IV e de RMN de ^1H de 300 MHz do composto **Y**, Problema 14.38. As expansões dos sinais são vistas nos gráficos internos.

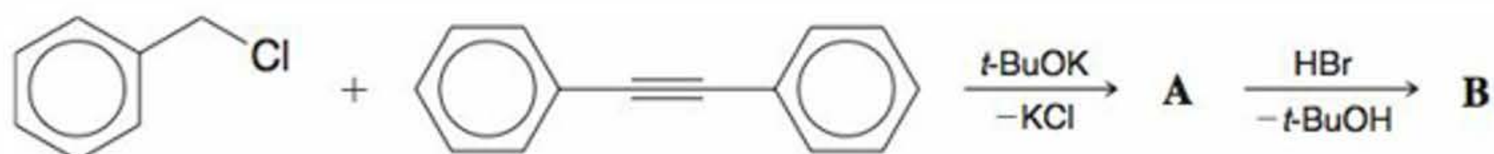
Problemas de Desafio

14.40 Fornecidas as seguintes informações, faça uma previsão da aparência do espectro de RMN de ^1H que surge dos átomos de hidrogênio vinílicos do *p*-cloroestireno. A desblindagem pelo campo magnético induzido do anel é maior no próton c

(δ 6,7) e é menor no próton b (δ 5,3). O deslocamento químico de a é aproximadamente δ 5,7. As constantes de acoplamento têm as seguintes ordens de grandeza aproximadas: $J_{ac} \cong 18$ Hz, $J_{bc} \cong 11$ Hz, e $J_{ab} \cong 2$ Hz. (Essas constantes de acoplamento são típicas daquelas de determinados sistemas vinílicos: as constantes de acoplamento para os átomos de hidrogênio trans são maiores do que aquelas para átomos de hidrogênio cis, e as constantes de acoplamento para átomos de hidrogênio vinílicos geminais são muito pequenas.)



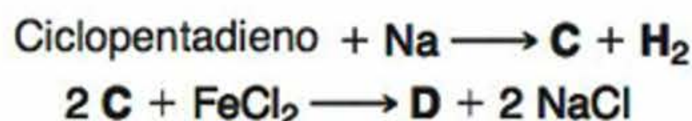
14.41 Considere essas reações:



O intermediário **A** é um composto ligado covalentemente que tem sinais de RMN de ^1H típicos para hidrogênios de anéis aromáticos e apenas um sinal adicional em δ 1,21, com uma proporção de área de 5:3, respectivamente. O produto final **B** é iônico e tem apenas sinais de hidrogênio aromático.

Quais são as estruturas de **A** e **B**?

14.42 O produto final dessa sequência, **D**, é um sólido cristalino alaranjado que se funde a 174°C e tem massa molecular de 186:



Nos seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C, o produto **D** mostra apenas um tipo de hidrogênio e somente um tipo de carbono, respectivamente.

Desenhe a estrutura de **C** e faça uma sugestão estrutural de como o alto grau de simetria de **D** pode ser explicado. (**D** pertence a um grupo de compostos que recebem o nome em homenagem a algo que você pode obter em uma lanchonete para almoço.)

14.43 O composto **E** tem as características espectrais fornecidas a seguir. Qual é a sua estrutura?

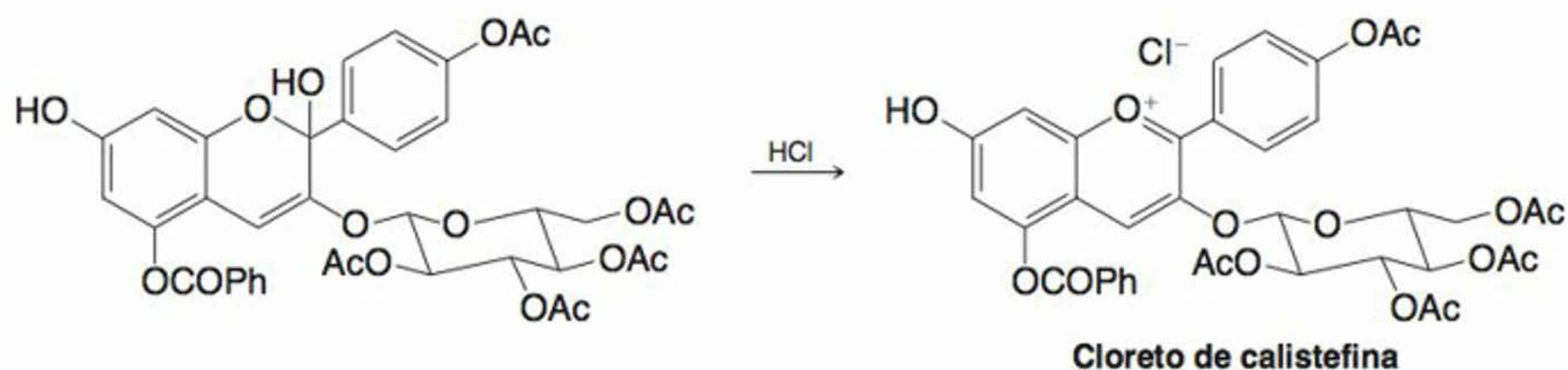
EM (*m/z*): $M^{\ddagger}$ 202
IV (cm^{-1}): 3030–3080, 2150 (muito fraco), 1600, 1490, 760, e 690
RMN de ^1H (δ): multipleto estreito centrado em 7,34
UV (nm): 287 (ϵ = 25.000), 305 (ϵ = 36.000) e 326 (ϵ = 33.000)

14.44 Desenhe todos os orbitais moleculares π para o (3*E*)-1,3,5-hexatrieno, ordenando-os do menor para o maior em energia, e indique o número de elétrons que seria encontrado em cada um para a molécula no estado fundamental. Após fazê-lo, encontre um modelo molecular na internet para o (3*E*)-1,3,5-hexatrieno e mostre os orbitais moleculares calculados. Quão semelhante é a aparência e a sequência dos orbitais que você desenhou (isto é, número de nós, simetria total de cada um etc.) com os orbitais no modelo calculado? Estão os mesmos orbitais ocupados com elétrons na sua análise quanto no modelo calculado?

Problemas para Trabalho em Grupo

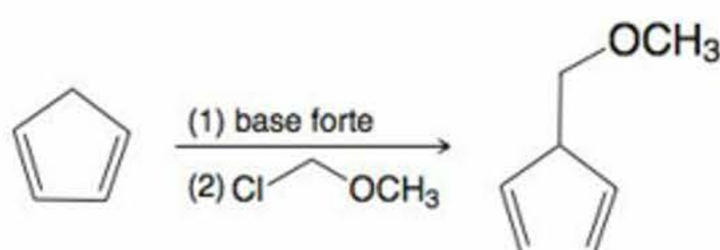
1. Escreva setas de mecanismo para a seguinte etapa na síntese química realizada por A. Robertson e R. Robinson (*J. Chem. Soc.* **1928**, 1455–1472) do cloreto de calistefina, um pigmento de flores vermelhas obtido do áster vermelho-púrpura. Explique por que essa transformação é um processo razoável.



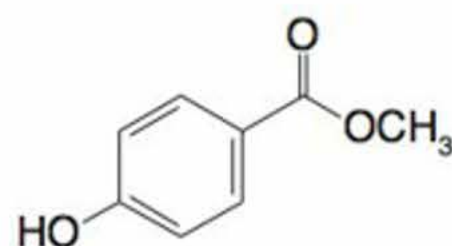


Cloreto de calistefina

2. A seguinte sequência de reação foi utilizada por E. J. Corey (*J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675–5677) no início de uma síntese da prostaglandina $F_{2\alpha}$ e da prostaglandina E_2. Explique o que está envolvido nessa reação e por que ela é um processo razoável.

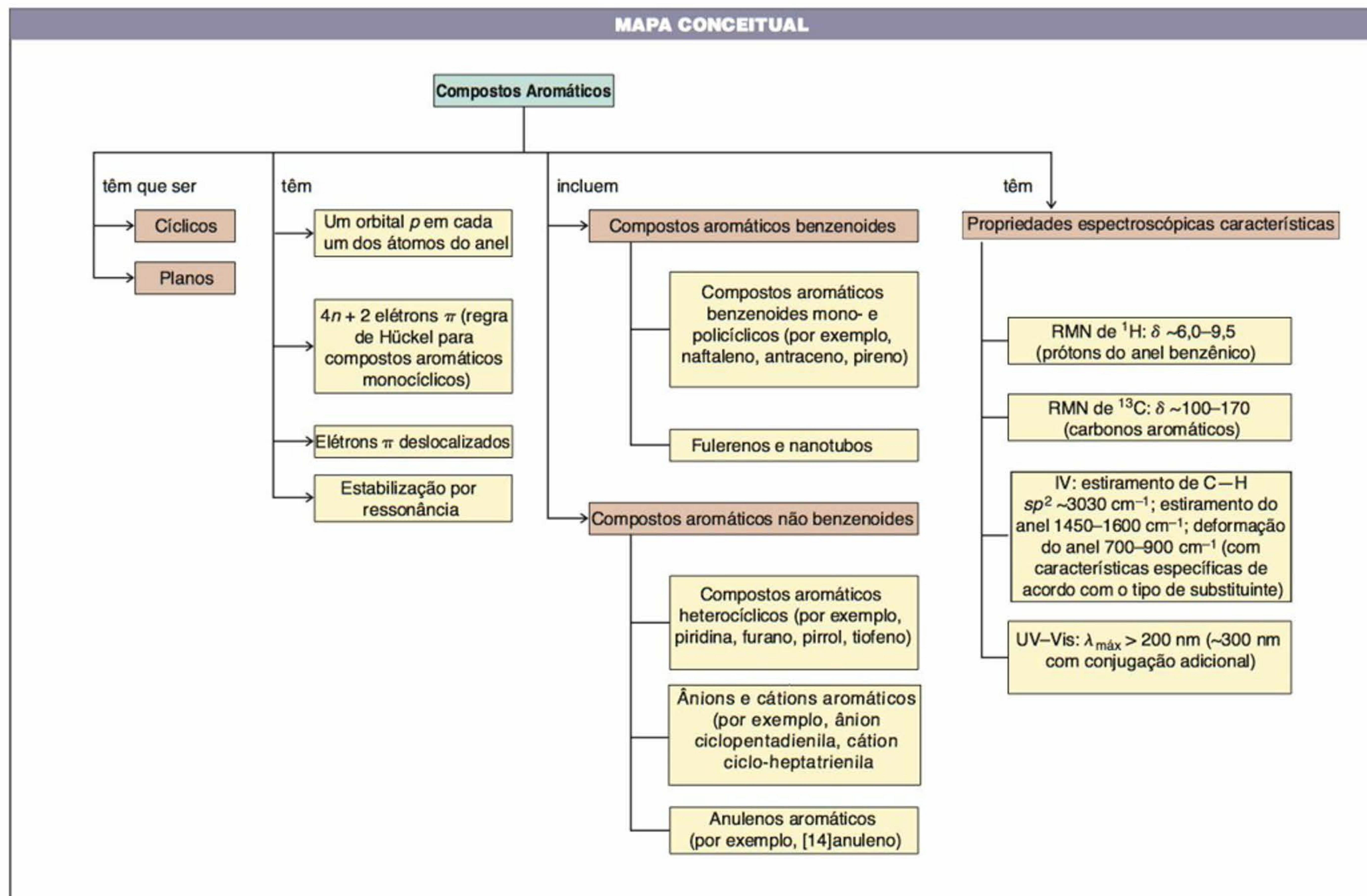


3. Os sinais de RMN de ^{1}H para os hidrogênios aromáticos do *p*-hidroxibenzoato de metila aparecem como dois dupletos a aproximadamente 7,05 e 8,04 ppm (δ). Atribua esses dois dupletos aos respectivos hidrogênios que produzem cada sinal. Justifique suas atribuições utilizando argumentos de densidade eletrônica relativa baseada nas estruturas de ressonância contribuintes.



4. Desenhe a estrutura da adenina, um composto aromático heterocíclico incorporado na estrutura do DNA. Identifique os pares de elétrons não ligantes que *não* são parte do sistema aromático nos anéis da adenina. Que átomos de nitrogênio nos anéis você esperaria serem mais básicos e quais seriam menos básicos?

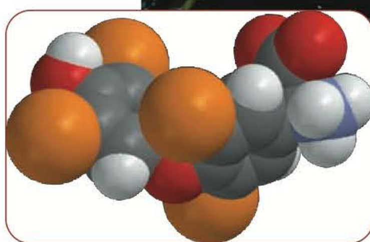
5. Desenhe as estruturas do anel da nicotinamida no NADH e no NAD^+. Na transformação do NADH em NAD^+, em que forma um hidrogênio deve ser transferido para produzir o íon piridínio aromático no NAD^+?


MAPA CONCEITUAL
Compostos Aromáticos
têm que ser
Cíclicos
Planos
têm
Um orbital p em cada um dos átomos do anel
4n + 2 elétrons π (regra de Hückel para compostos aromáticos monocíclicos)
Elétrons π deslocalizados
Estabilização por ressonância
incluem
Compostos aromáticos benzenoides
Compostos aromáticos benzenoides mono- e policíclicos (por exemplo, naftaleno, antraceno, pireno)
Fulerenos e nanotubos
Compostos aromáticos não benzenoides
Compostos aromáticos heterocíclicos (por exemplo, piridina, furano, pirrol, tiofeno)
Ânions e cátions aromáticos (por exemplo, ânion ciclopentadienila, cátion ciclo-heptatrienila
Anulenos aromáticos (por exemplo, [14]anuleno)
têm
Propriedades espectroscópicas características
RMN de ^1H: δ ~6,0–9,5 (prótons do anel benzênico)
RMN de ^{13}C: δ ~100–170 (carbonos aromáticos)
IV: estiramento de C—H sp^2 ~3030 cm^{-1}; estiramento do anel 1450–1600 cm^{-1}; deformação do anel 700–900 cm^{-1} (com características específicas de acordo com o tipo de substituinte)
UV–Vis: $\lambda_{máx}$ > 200 nm (~300 nm com conjugação adicional)

15

Reações de Compostos Aromáticos



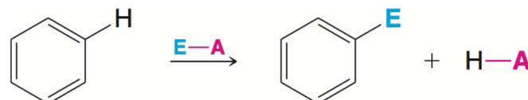


Tiroxina

Um composto aromático chamado de tiroxina (ver modelo acima) é um hormônio relacionado ao aumento da taxa metabólica. Níveis baixos de tiroxina (hipotireoidismo) podem causar obesidade, letargia e aumento da glândula tireoide (bócio). Esta glândula produz tiroxina a partir de iodo e tirosina (um aminoácido), dois componentes essenciais da dieta humana. É comum obter iodo do sal iodado, mas ele é encontrado, naturalmente, em produtos derivados de algas marinhas, como aquelas mostradas na figura acima. No entanto, um nível anormal de tiroxina é uma doença relativamente comum. Felizmente, níveis baixos de tiroxina são facilmente corrigidos por meio de suplementos hormonais. Neste capítulo, após estudar uma nova classe de reações denominada substituição eletrofílica aromática, será visto como essa reação está relacionada com a tiroxina em "A Química de... Incorporação de Iodo na Biossíntese da Tiroxina".

15.1 Reações de Substituição Eletrofílica Aromática

Algumas das reações mais importantes de compostos aromáticos são aquelas nas quais um eletrófilo substitui um dos átomos de hidrogênio do anel.



(E—A é um reagente eletrofílico)

Essas reações, chamadas de reações de **substituição eletrofílica aromática** (**SEAr**), permitem a introdução direta de diversos grupos em anéis aromáticos, como o benzeno, e fornecem rotas sintéticas para muitos compostos importantes. A Fig. 15.1 apresenta cinco diferentes tipos de reações de substituição eletrofílica aromática que serão estudados neste capítulo, incluindo as halogenações e as reações de formação de ligação carbono-carbono.

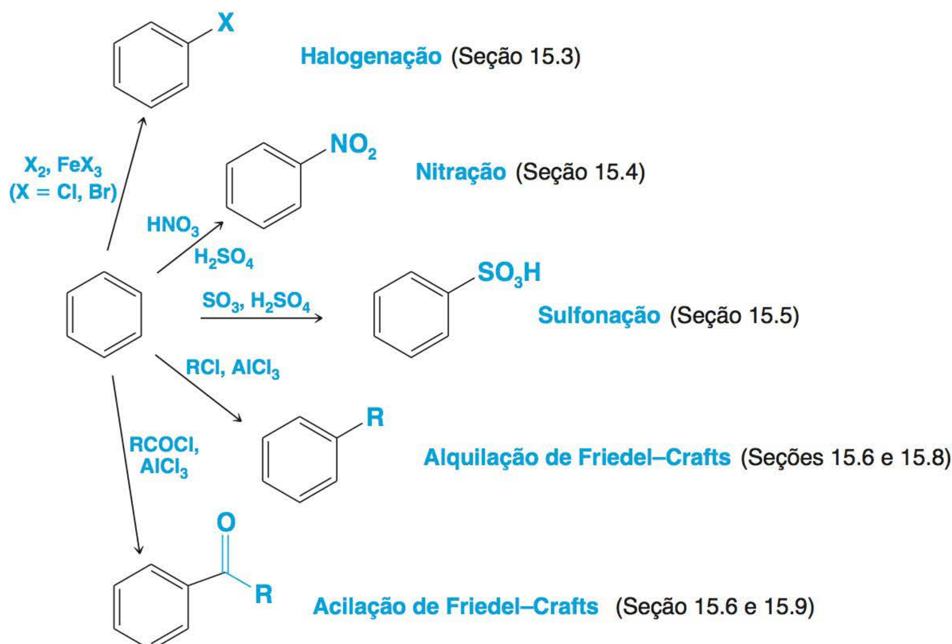
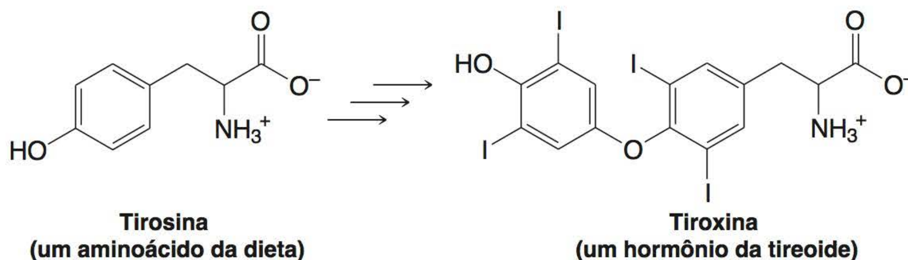


Figura 15.1 Reações de substituição eletrofílica aromática.

Um exemplo notável da reação de substituição eletrofílica aromática na natureza, como mencionado anteriormente, é a biossíntese da tiroxina, um hormônio da tireoide, onde o iodo é incorporado aos anéis aromáticos que são derivados da tirosina.



Tirosina (um aminoácido da dieta) **Tiroxina (um hormônio da tireoide)**

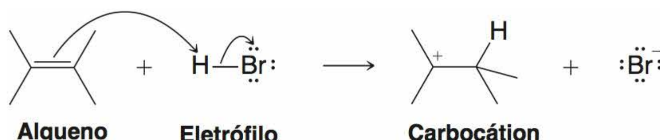
Na próxima seção estudaremos o mecanismo geral da reação de um eletrófilo com um anel benzênico. Em seguida, nas Seções 15.3 a 15.7, veremos exemplos específicos de eletrófilos e como cada um é formado em uma mistura reacional.

15.2 Mecanismo Geral da Substituição Eletrofílica Aromática

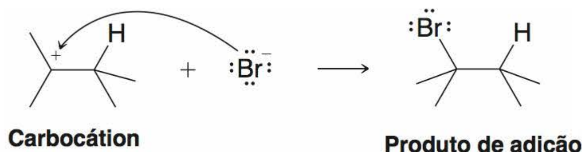
Os elétrons π do benzeno reagem com eletrófilos fortes. Neste sentido, o benzeno tem certa analogia com os alquenos. Quando um alqueno reage com um eletrófilo, como na adição



de HBr (Seção 8.2), os elétrons da ligação π do alqueno reagem com o eletrófilo, formando um intermediário carbocátion.



Em seguida, o carbocátion formado a partir do alqueno reage com o íon brometo nucleofílico para formar o produto de adição.

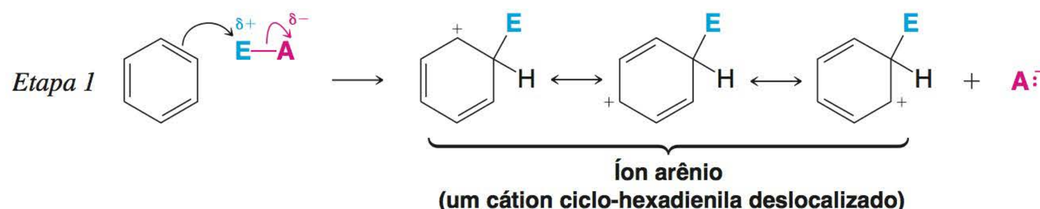


Entretanto, a semelhança de reatividade entre o benzeno e um alqueno termina na etapa do intermediário carbocátion, antes do ataque nucleofílico. Como vimos no Capítulo 14, a camada fechada de seis elétrons π do benzeno confere a ele uma estabilidade especial.

- Embora o benzeno seja suscetível ao ataque eletrofílico, ele sofre *reações de substituição* em vez de *reações de adição*.

Reações de substituição permitem que o sexteto de elétrons π no benzeno seja regenerado após o ataque pelo eletrófilo. Podemos ver como isso acontece, estudando um mecanismo geral de substituição eletrofílica aromática.

Evidências experimentais indicam que eletrófilos atacam o sistema π do benzeno para formar um ***carbocátion ciclo-hexadienila não aromático***, conhecido como **íon arênio**. Ao mostrar esta etapa, é conveniente usar estruturas de Kekulé, pois assim é muito mais fácil contabilizar os elétrons π:



Dica Útil

Estruturas de ressonância (como as usadas aqui para o íon arênio) são importantes no estudo da reação de substituição eletrofílica aromática.

- Na etapa 1, o eletrófilo toma dois elétrons do sistema de seis elétrons π do benzeno formando uma ligação σ com um átomo de carbono do anel benzênico.

A formação dessa ligação interrompe o sistema cíclico de elétrons π, porque na formação do íon arênio o carbono que se liga ao eletrófilo torna-se hibridizado sp^3 e, portanto, não tem mais um orbital p disponível. Agora, apenas cinco átomos de carbono do anel continuam hibridizados sp^2 e ainda têm orbitais p. Os quatro elétrons π do íon arênio estão deslocalizados nesses cinco orbitais p. Um mapa do potencial eletrostático calculado para um íon arênio, formado por adição eletrofílica de bromo ao benzeno, indica como a carga positiva está distribuída no anel do íon arênio (Fig. 15.2), assim como foi mostrado nas estruturas de ressonância contribuintes.

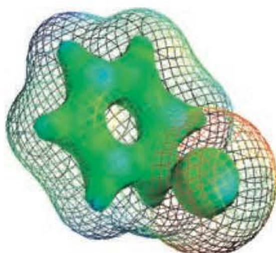
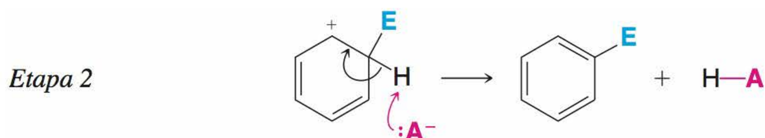


Figura 15.2 Uma estrutura calculada para o intermediário íon arênio formado por adição eletrofílica de bromo ao benzeno (Seção 15.3). O mapa de potencial eletrostático para a localização principal dos elétrons ligantes (indicada pela superfície sólida) mostra que a carga positiva (em azul) reside, principalmente, nos átomos de carbono *orto* e *para* em relação ao carbono onde o eletrófilo se ligou. Essa distribuição de carga é consistente com o modelo de ressonância para um íon arênio. (A superfície de van der Waals é indicada pela malha de linhas.)

- Na etapa 2, um próton é removido do átomo de carbono do íon arênio que tem o eletrófilo, restaurando a aromaticidade do anel.



Os dois elétrons que ligavam o próton ao anel tornam-se uma parte do sistema π. O átomo de carbono ligado ao eletrófilo torna-se hibridizado sp^2 novamente, formando um derivado de benzeno com seis elétrons π totalmente deslocalizados. (O próton é removido por qualquer das bases presentes, por exemplo, o ânion derivado do eletrófilo.)

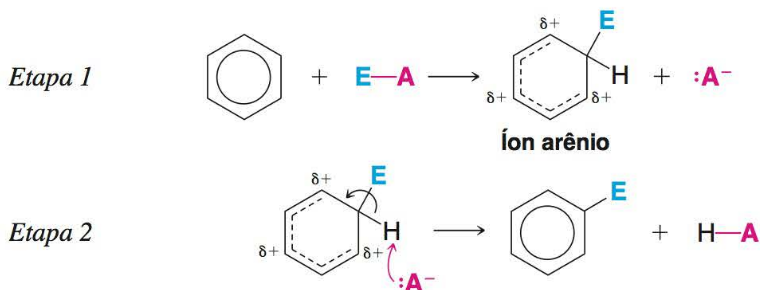
Problema de Revisão 15.1

Mostre como a perda de um próton pode ser representada, usando cada uma das três estruturas de ressonância do íon arênio, e mostre como cada representação leva à formação de um anel benzênico com seis elétrons π totalmente deslocalizados.

Estruturas de Kekulé são mais apropriadas para escrever mecanismos como os das reações de substituição eletrofílica aromática, porque elas permitem o uso da teoria da ressonância, que, como veremos em breve, é inestimável para a compreensão desta reação. Se, no entanto, por concisão, desejarmos mostrar o mecanismo utilizando a fórmula híbrida para o benzeno podemos fazê-lo da seguinte maneira. Desenhamos o íon arênio como um cátion ciclo-hexadienila deslocalizado:

Dica Útil

No nosso esquema de cores para as fórmulas químicas, azul geralmente indica grupos eletrofílicos ou que têm efeito de atração de elétrons. Vermelho indica grupos que são ou tornam-se bases de Lewis, ou que têm caráter doador de elétrons.



Há forte evidência experimental de que o íon arênio é um intermediário verdadeiro em reações de substituição eletrofílica e não um estado de transição. Isso significa que, em um diagrama de energia livre (Fig. 15.3), o íon arênio localiza-se em um vale de energia entre dois estados de transição.

Foi mostrado que a energia livre de ativação para a etapa 1, $\Delta G^{\ddagger}_{(1)}$, é muito maior do que a energia livre de ativação para a etapa 2, $\Delta G^{\ddagger}_{(2)}$. Isso é consistente com o que nós es-

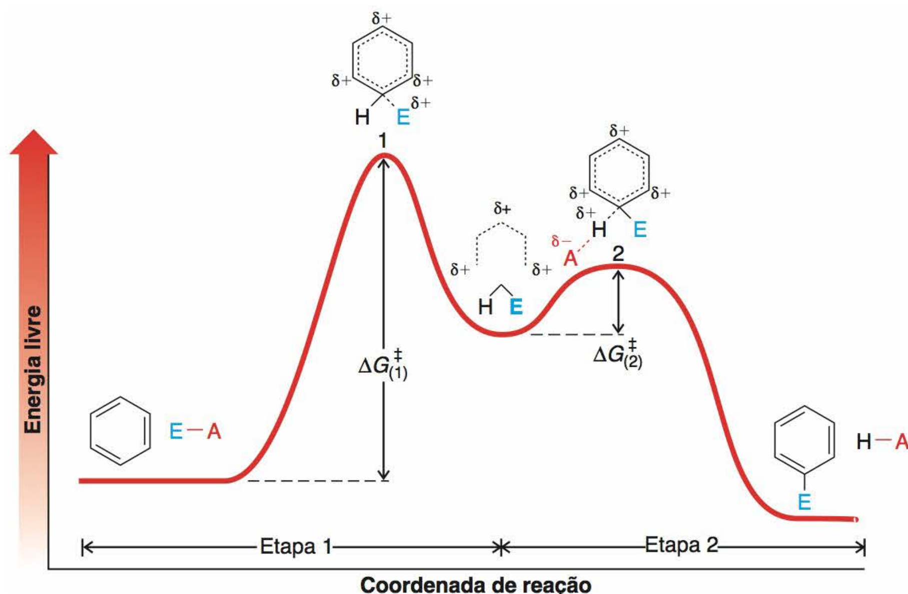
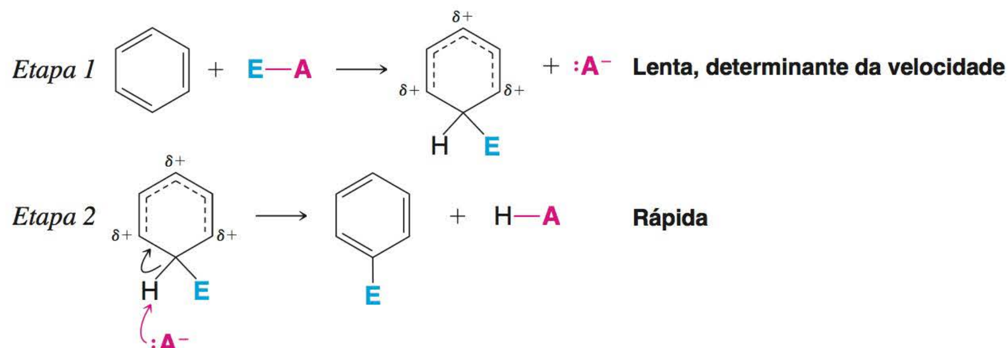


Figura 15.3 Diagrama de energia livre para uma reação de substituição eletrofílica aromática. O íon arênio é um intermediário verdadeiro localizado entre os estados de transição 1 e 2. No estado de transição 1, a ligação entre o eletrófilo e um átomo de carbono do anel benzênico é formada apenas parcialmente. No estado de transição 2, a ligação entre este mesmo átomo de carbono e seu átomo de hidrogênio é parcialmente desfeita. A ligação entre o átomo de hidrogênio e a base conjugada é parcialmente formada.

peramos. A reação do benzeno com um eletrófilo, conduzindo ao íon arênio, é altamente endotérmica, pois o efeito estabilizante do anel benzênico é perdido. A reação levando do íon arênio até o benzeno substituído, pelo contrário, é altamente exotérmica, pois restabelece a aromaticidade do sistema.

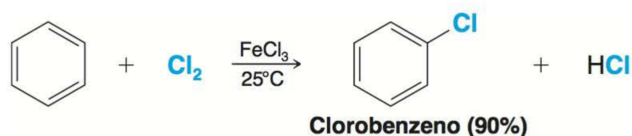
Das duas etapas a seguir, a etapa 1 (formação do íon arênio) é, geralmente, a etapa determinante da velocidade da reação de substituição eletrofílica aromática devido à sua maior energia livre de ativação:



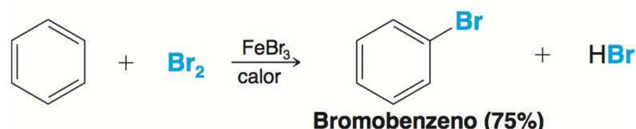
A etapa 2, a remoção de um próton, ocorre rapidamente em relação à etapa 1 e não tem nenhum efeito sobre a velocidade global de reação.

15.3 *Halogenação do Benzeno*

O benzeno reage com bromo e cloro, na presença de ácidos de Lewis, formando produtos de substituição halogenados com bons rendimentos.



Clorobenzeno (90%)



Bromobenzeno (75%)

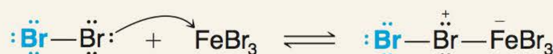
Os ácidos de Lewis usados comumente são o cloreto de alumínio ($AlCl_3$) ou o cloreto férrico ($FeCl_3$) para a cloração, e o brometo férrico ($FeBr_3$) para a bromação. A função do ácido de Lewis é tornar o halogênio um eletrófilo mais forte. Um mecanismo para a reação de bromação do benzeno é mostrado a seguir.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

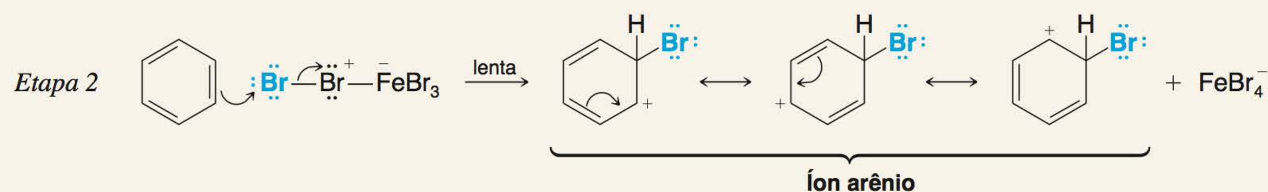
Bromação Aromática Eletrofílica

Etapa 1



O bromo se combina com o $FeBr_3$ para formar um complexo.

Etapa 2

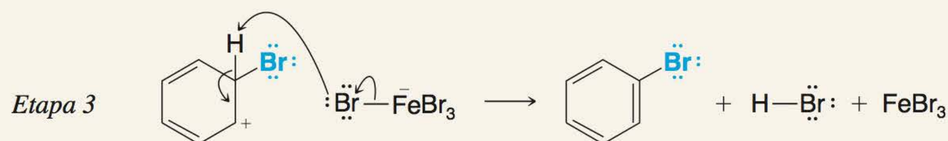


Dica Útil

Um mapa de potencial eletrostático para este íon arênio é mostrado na Fig. 15.2.

O anel benzênico doa um par de elétrons para o átomo de bromo mais próximo, formando o íon arênio e neutralizando a carga positiva formal sobre o outro átomo de bromo.

Etapa 3

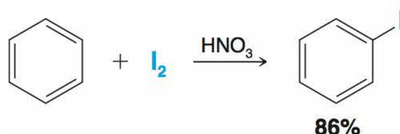


Um próton é removido do íon arênio para formar o bromobenzeno e regenerar o catalisador.

O mecanismo da cloração do benzeno na presença de cloreto férrico é análogo ao da bromação.

O flúor reage tão rapidamente com o benzeno que a fluoração aromática requer condições e aparelhagem especiais. Mesmo assim, é difícil limitar a reação a monofluoração. Entretanto, o fluorobenzeno pode ser sintetizado por um método indireto que veremos na Seção 20.7D.

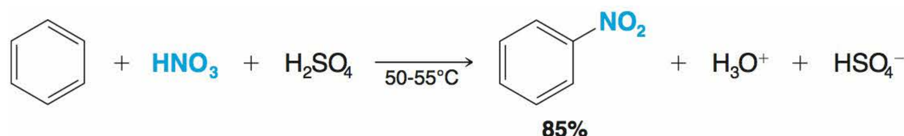
Iodo, por outro lado, é tão pouco reativo que uma técnica especial tem de ser usada para efetuar a iodação direta; a reação tem que ser realizada na presença de um agente oxidante como o ácido nítrico:



A iodação bioquímica, como na biossíntese da tiroxina, ocorre com catálise enzimática. A biossíntese da tiroxina é discutida em "A Química de … Incorporação de Iodo na Biossíntese da Tiroxina" na Seção 15.11E.

15.4 *Nitração do Benzeno*

O benzeno sofre nitração na reação com uma mistura de ácido nítrico concentrado e ácido sulfúrico concentrado.



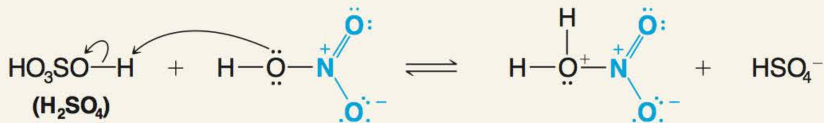
O ácido sulfúrico concentrado aumenta a velocidade da reação através do aumento da concentração do eletrófilo, o íon nitrônio (NO_2^+), conforme mostrado nas duas primeiras etapas do mecanismo visto a seguir.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Nitrato de Benzeno

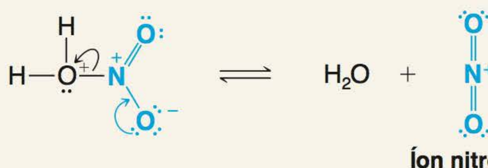
Etapa 1



Nesta etapa, o ácido nítrico recebe um próton do ácido mais forte, o ácido sulfúrico.

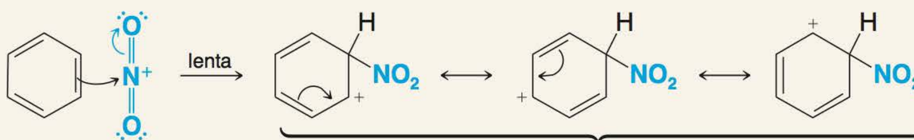


Etapa 2



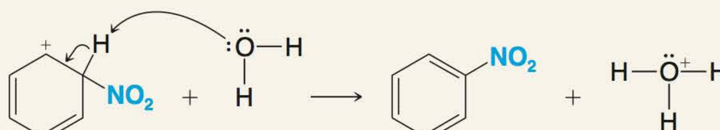
Uma vez protonado, o ácido nítrico pode se dissociar para formar um íon nitrônio.

Etapa 3



O íon nitrônio é o eletrófilo na nitração, reagindo com o benzeno para formar um íon arênio estabilizado por ressonância.

Etapa 4



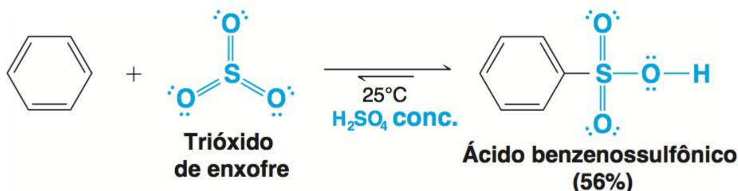
Por fim, o íon arênio perde um próton para uma base de Lewis, formando o nitrobenzeno.

Dado que o pK_a do H_2SO_4 é –9 e que o do HNO_3 é –1,4, explique por que a nitração ocorre mais rapidamente em uma mistura de ácidos nítrico e sulfúrico concentrados do que em apenas ácido nítrico concentrado.

Problema de Revisão 15.2

15.5 *Sulfonação do Benzeno*

O benzeno reage com ácido sulfúrico fumegante, à temperatura ambiente, para produzir ácido benzenossulfônico. Ácido sulfúrico fumegante é o ácido sulfúrico que contém trióxido de enxofre adicionado (SO_3). A sulfonação também ocorre em ácido sulfúrico concentrado puro, porém, mais lentamente. Sob qualquer condição, o eletrófilo parece ser o trióxido de enxofre.



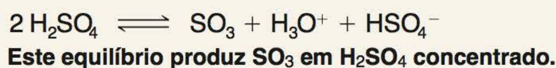
Em ácido sulfúrico concentrado, o trióxido de enxofre é produzido em um equilíbrio, onde o H_2SO_4 atua como um ácido e uma base (veja a etapa 1 do mecanismo a seguir).



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Sulfonação do Benzeno

Etapa 1



$$2\,H_2SO_4 \rightleftharpoons SO_3 + H_3O^+ + HSO_4^-$$

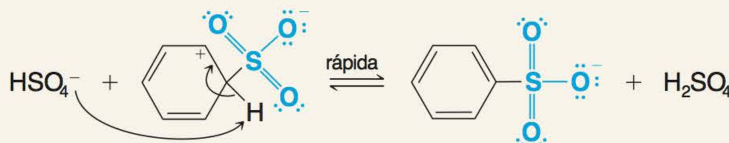
Este equilíbrio produz SO_3 em H_2SO_4 concentrado.

Etapa 2



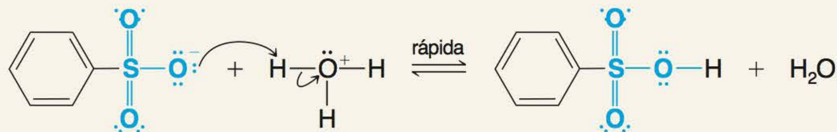
O eletrófilo, SO_3, reage com o benzeno para formar um íon arênio.

Etapa 3



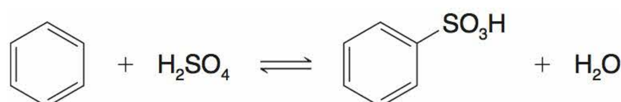
Um próton é removido do íon arênio para formar o íon benzenossulfonato.

Etapa 4



O íon benzenossulfonato recebe um próton, formando o ácido benzenossulfônico.

Todas as etapas na sulfonação estão em equilíbrio, portanto, a reação global é reversível. A posição do equilíbrio pode ser influenciada pelas condições utilizadas.



- Se queremos sulfonar o anel (inserir um grupo ácido sulfônico), utilizamos ácido sulfúrico concentrado ou, melhor ainda, ácido sulfúrico fumegante. Sob essas condições, a posição do equilíbrio é deslocada para a direita, e obtemos o ácido benzenossulfônico com bom rendimento.
- Se queremos dessulfonar o anel (**remover** um grupo ácido sulfônico), utilizamos ácido sulfúrico diluído e, geralmente, passamos uma corrente de vapor pela mistura. Sob estas condições (isto é, com uma alta concentração de água), a posição do equilíbrio é deslocada para a esquerda, ocorrendo a dessulfonação.

Será visto mais tarde que as reações de sulfonação e dessulfonação são frequentemente utilizadas em síntese.

Dica Útil

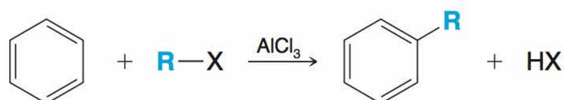
A sulfonação-dessulfonação é uma ferramenta útil em sínteses envolvendo substituição eletrofílica aromática

- Algumas vezes, um grupo sulfonato é introduzido **como um grupo de proteção**, para bloquear temporariamente sua posição da substituição eletrofílica aromática, ou **como um grupo de orientação para influenciar a posição** de outra substituição relativa à ela (Seção 15.10). O grupo sulfonato é removido quando não é mais necessário.

15.6 *Alquilação de Friedel–Crafts*

Em 1877, Charles Friedel, um químico francês, e seu colaborador norte-americano, James M. Crafts, descobriram novos métodos para a preparação de compostos alquilbenzenos (ArR) e acilbenzenos (ArCOR). Estas reações são agora chamadas de reações de alquilação e acilação de Friedel–Crafts. A reação de alquilação de Friedel–Crafts será estudada aqui e a reação de acilação de Friedel–Crafts será estudada na Seção 15.7.

- A seguir é mostrada uma equação geral para uma reação de **alquilação de Friedel–Crafts**:



- O mecanismo para a reação começa com a formação de um carbocátion.
- Em seguida, o carbocátion atua como um eletrófilo e ataca o anel benzênico formando um íon arênio.

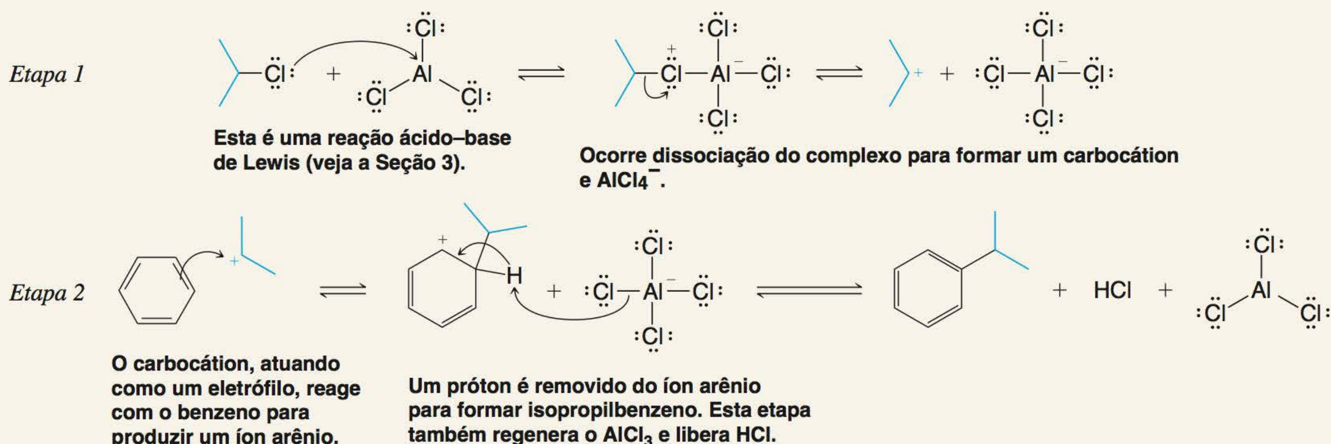
- Finalmente, o íon arênio perde um próton.

A seguir, este mecanismo é ilustrado usando 2-cloropropano e benzeno.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Alquilação de Friedel–Crafts



- Quando R—X é um halogeneto primário, provavelmente, não há formação de um simples carbocátion. Em vez disso, o cloreto de alumínio forma um complexo com o halogeneto de alquila e este complexo atua como o eletrófilo.

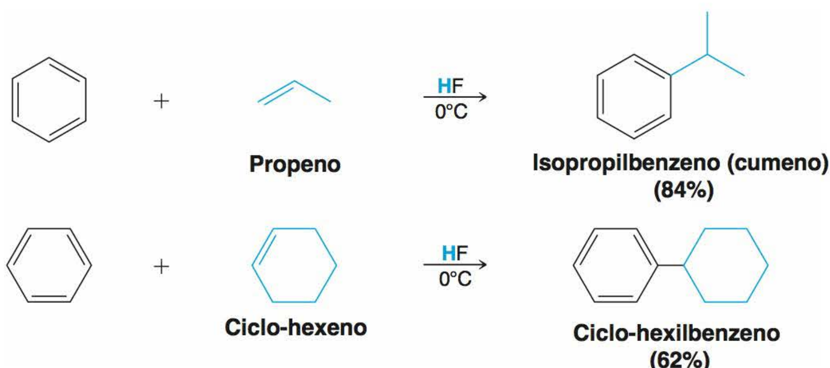
Neste complexo, a ligação carbono–halogênio está praticamente rompida e o átomo de carbono tem uma carga parcial positiva considerável:



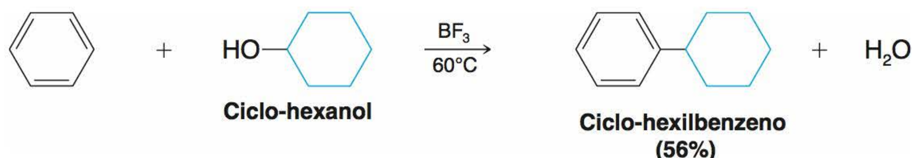
Apesar deste complexo não ser um simples carbocátion, ele atua como se fosse e transfere um grupo alquila positivo para o anel aromático.

- Esses complexos reagem de forma tão parecida com os carbocátions que eles também sofrem rearranjos típicos de carbocátions (Seção 15.8).
- Alquilações de Friedel–Crafts não se restringem ao uso de halogenetos de alquila e cloreto de alumínio. Outros pares de reagentes que formam carbocátions (ou espécies semelhantes a carbocátions) também podem ser usados em alquilações de Friedel–Crafts.

Dentre essas possibilidades, pode ser utilizada uma mistura de um alqueno e um ácido:



Uma mistura de um álcool e um ácido também pode ser utilizada:



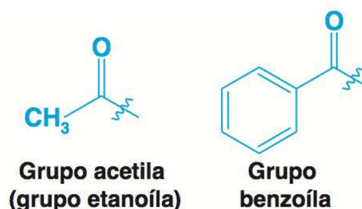
Existem várias limitações importantes da reação de Friedel–Crafts que serão discutidas na Seção 15.8.

Problema de Revisão 15.3

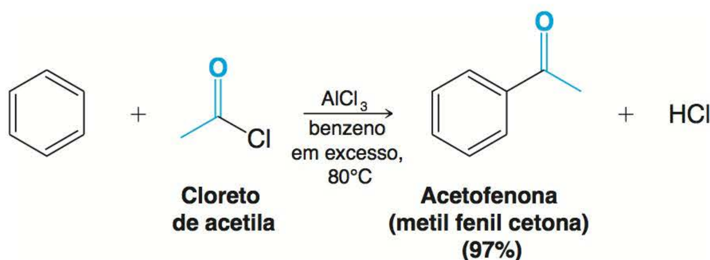
Proponha um mecanismo para todas as etapas da reação de formação do isopropilbenzeno a partir de propeno e benzeno em HF líquido (que acabamos de mostrar). O mecanismo deve justificar a formação do isopropilbenzeno e não do propilbenzeno.

15.7 *Acilação de Friedel–Crafts*

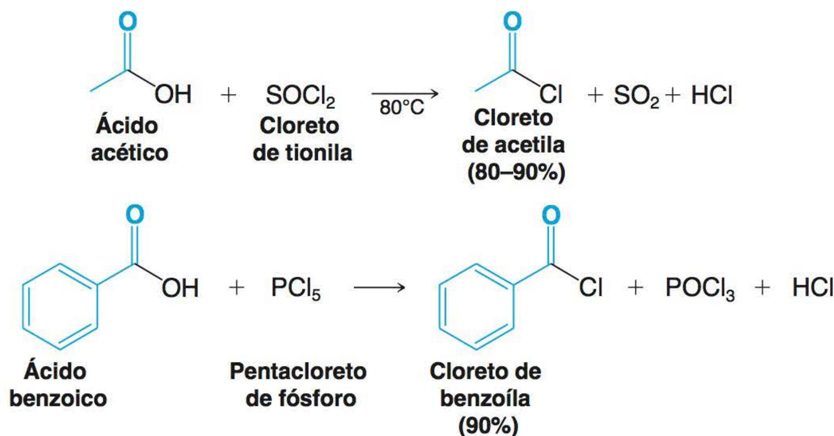
O grupo R–C(=O)– é chamado de **grupo acila** e uma reação na qual um grupo acila é introduzido em um composto é chamada de reação de **acilação**. Dois grupos acila comuns são os grupos acetila e benzoíla. (O grupo benzoíla não deve ser confundido com o grupo benzila $—CH_2C_6H_5$; veja a Seção 14.2.)



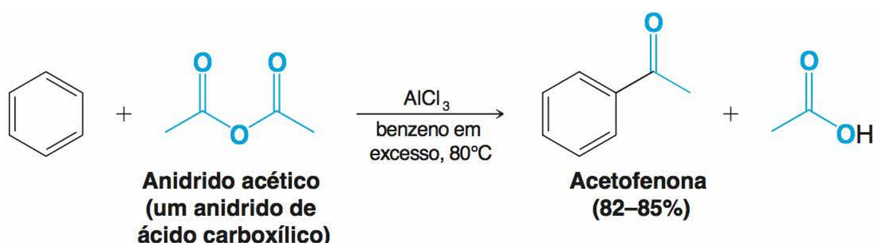
A reação de **acilação de Friedel–Crafts** é, frequentemente, realizada tratando-se o composto aromático com um **halogeneto de acila** (geralmente um cloreto de acila). A menos que o composto aromático seja muito reativo, a reação requer a adição também de no mínimo um equivalente de um ácido de Lewis (tal como o $AlCl_3$). O produto da reação é uma aril cetona:



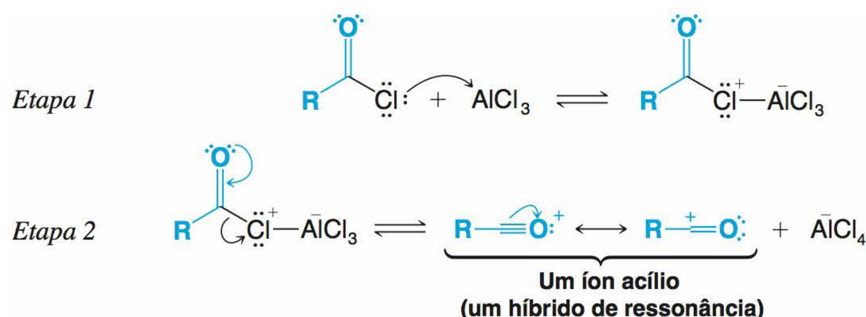
Cloretos de acila, também chamados de **cloretos de ácidos**, são facilmente preparados (Seção 18.5) por tratamento de ácidos carboxílicos com cloreto de tionila ($SOCl_2$) ou pentacloreto de fósforo (PCl_5):



Acilações de Friedel–Crafts também podem ser efetuadas com anidridos de ácido carboxílico. Por exemplo,



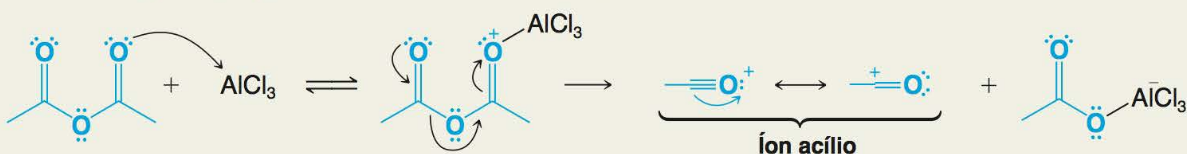
Na maioria dos acilações de Friedel–Crafts, o eletrófilo parece ser um **íon acílio**, formado a partir de um halogeneto de acila como mostrado a seguir:



Problema Resolvido 15.4

Mostre como um íon acílio pode ser formado a partir de anidrido acético na presença de $AlCl_3$.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA Reconhecemos que o $AlCl_3$ é um ácido de Lewis e que um anidrido de ácido, por possuir pares de elétrons não compartilhados, é uma base de Lewis. Um mecanismo razoável começa por uma reação ácido–base de Lewis e prossegue para formar um íon acílio da seguinte maneira.

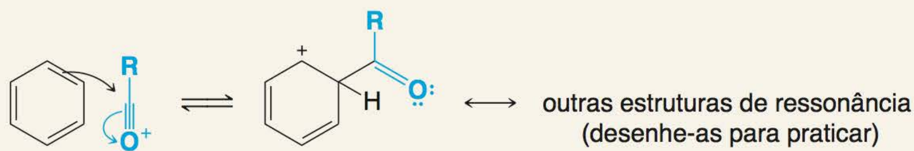


As demais etapas na acilação de Friedel–Crafts do benzeno são as seguintes:



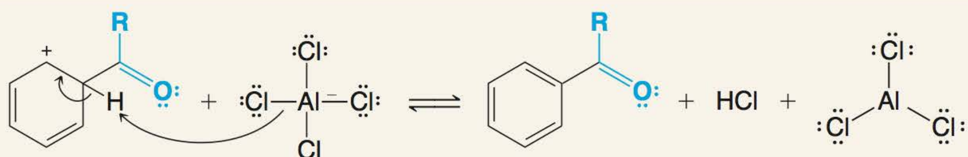
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Acilação de Friedel–Crafts



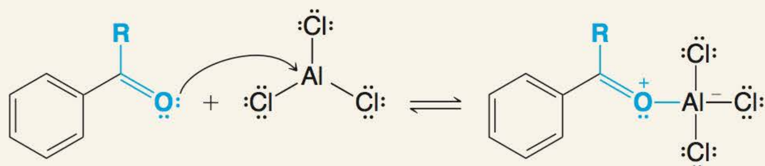
O íon acílio atua como um eletrófilo, reagindo com o benzeno para formar o íon arênio.

Etapa 4



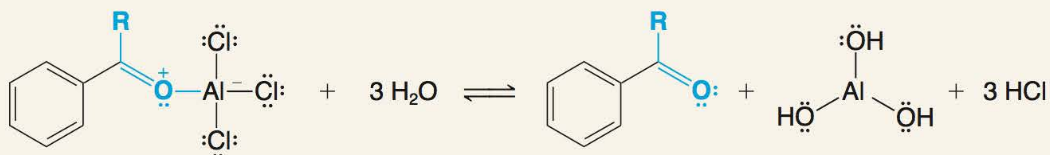
Um próton é removido do íon arênio, formando a aril cetona.

Etapa 5



A cetona, atuando como uma base de Lewis, reage com o cloreto de alumínio (um ácido de Lewis) para formar um complexo.

Etapa 6



O tratamento do complexo com água libera a cetona e hidrolisa o ácido de Lewis.

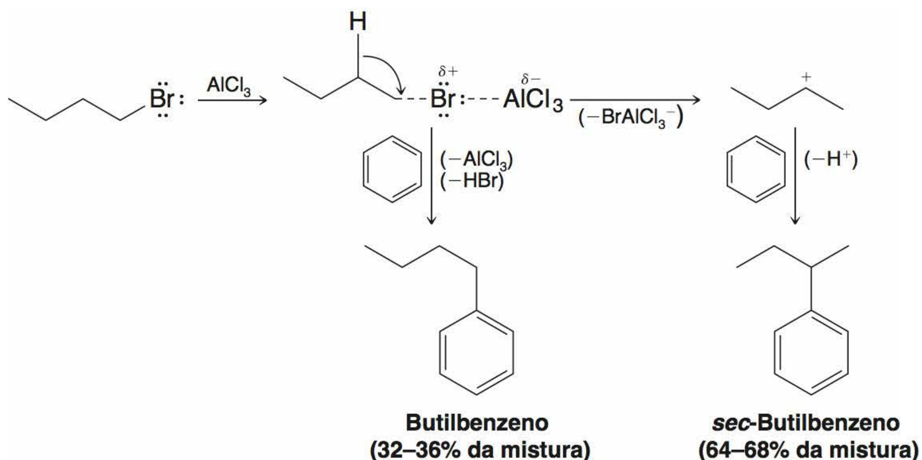
Diversas aplicações sintéticas importantes da reação de Friedel–Crafts são apresentadas na Seção 15.9.

15.8 *Limitações das Reações de Friedel–Crafts*

Várias restrições limitam o uso de reações de Friedel–Crafts:

1. **Quando o carbocátion formado a partir de um halogeneto de alquila, alqueno, ou álcool pode sofrer rearranjo para um ou mais carbocátions que são mais estáveis, o que normalmente ocorre, os produtos principais são, geralmente, os provenientes dos carbocátions mais estáveis.**

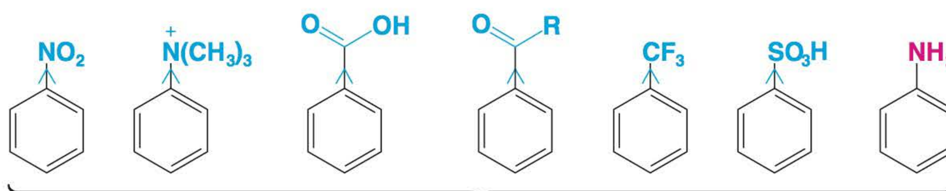
   Quando o benzeno é alquilado com brometo de butila, por exemplo, alguns dos cátions butila em formação podem sofrer rearranjo por deslocamento de hidreto. Alguns dos carbocátions primários em formação (veja as reações a seguir) tornam-se carbocátions secundários mais estáveis. Então, o benzeno reage com ambos os tipos de carbocátions para formar o butilbenzeno e o *sec*-butilbenzeno:



2. **Os rendimentos das reações de Friedel–Crafts são, geralmente, baixos quando grupos que retiram elétrons intensamente** (Seção 15.11) **estão presentes no anel**

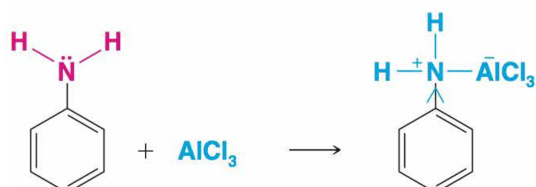


aromático ou quando o anel tem um grupo —NH_2, —NHR ou —NR_2. Isto se aplica tanto para as alquilações como para as acilações.



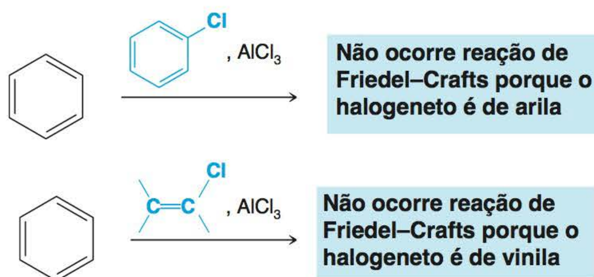
Estes grupos, em geral, conduzem a baixos rendimentos em reações de Friedel–Crafts.

Veremos na Seção 15.10 que os grupos presentes em um anel aromático podem ter um grande efeito sobre a reatividade do anel na reação de substituição eletrofílica aromática. **Grupos retiradores de elétrons tornam o anel menos reativo porque fazem com que ele se torne deficiente de elétrons**. Qualquer substituinte que retira elétrons com mais intensidade do que um halogênio, ou seja, **qualquer grupo orientador *meta*** (Seção 15.11C), **torna um anel aromático muito deficiente de elétrons para sofrer uma reação de Friedel–Crafts**. Os grupos amino, —NH_2, —NHR ou —NR_2, são mudados pelos ácidos de Lewis usados para catalisar as reações de Friedel–Crafts em grupos que retiram intensamente elétrons. Por exemplo,

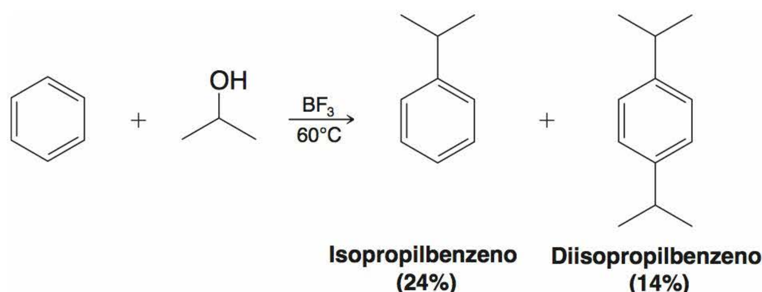


Não sofre reação de Friedel–Crafts

3. **Halogenetos de arila e vinila não podem ser usados como o componente halogeneto porque eles não formam carbocátions com facilidade** (veja a Seção 6.14A):



4. **Polialquilações ocorrem com frequência.** Os grupos alquila são doadores de elétrons e, quando um é introduzido no anel benzênico, o anel torna-se ativado para a próxima substituição (veja a Seção 15.10):



Isopropilbenzeno (24%) **Diisopropilbenzeno (14%)**

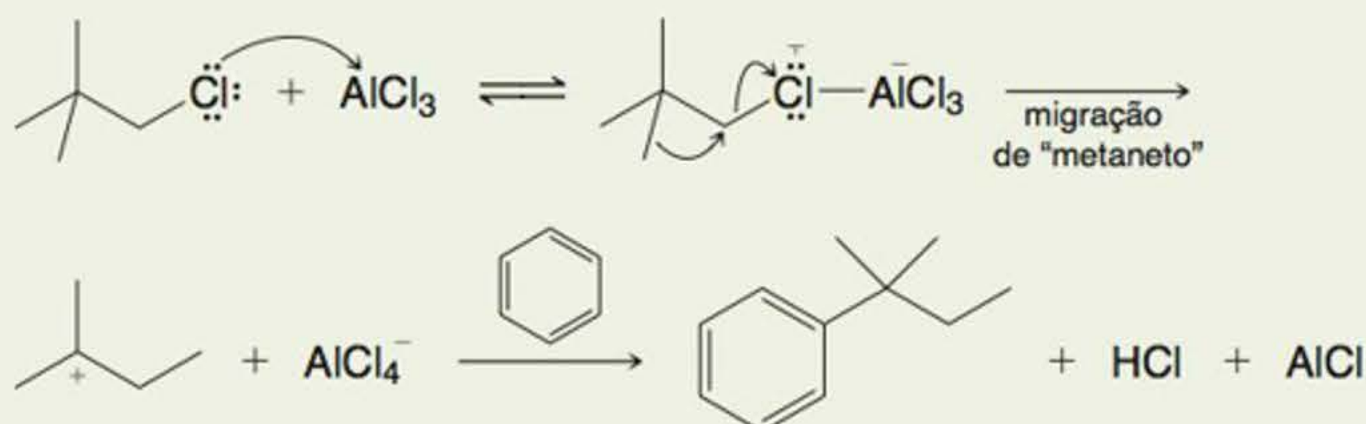
Entretanto, poliacilações não constituem um problema. O grupo acila (RCO—) em si é um grupo que retira elétrons e, quando ele forma um complexo com o $AlCl_3$ na

última etapa da reação (Seção 15.7), ele retira ainda mais os elétrons. Isso inibe fortemente reações de substituição subsequentes e faz com que a monoacilação seja fácil.

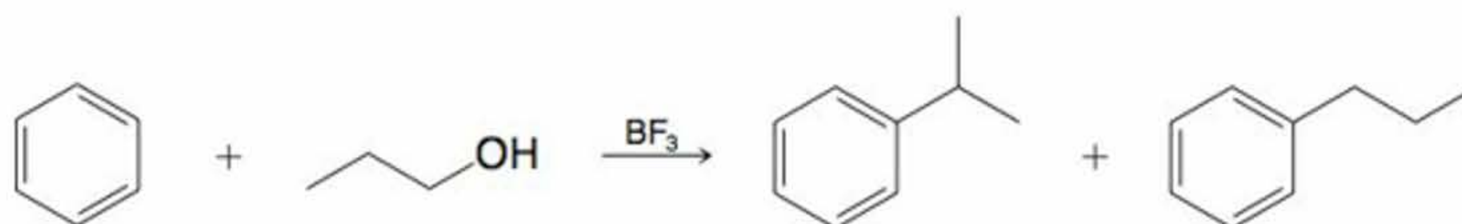
Problema Resolvido 15.2

Quando o benzeno reage com 1-cloro-2,2-dimetilpropano (cloreto de neopentila) na presença de cloreto de alumínio, o produto principal é 2-fenil-2-metilbutano, e não 1-fenil-2,2-dimetilpropano (neopentilbenzeno). Explique esse resultado.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA O carbocátion formado por reação direta do $AlCl_3$ com 1-cloro-2,2-dimetilpropano seria um carbocátion primário; no entanto, ocorre um rearranjo para o carbocátion terciário mais estável antes que ocorra a reação com o benzeno.



Problema de Revisão 15.4 Proponha um mecanismo que explique o seguinte resultado.

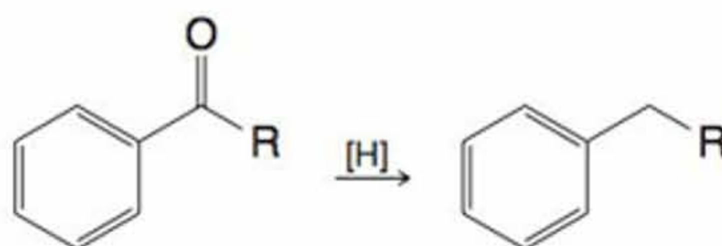


15.9 *Aplicações Sintéticas das Acilações de Friedel–Crafts: Redução de Clemmensen*

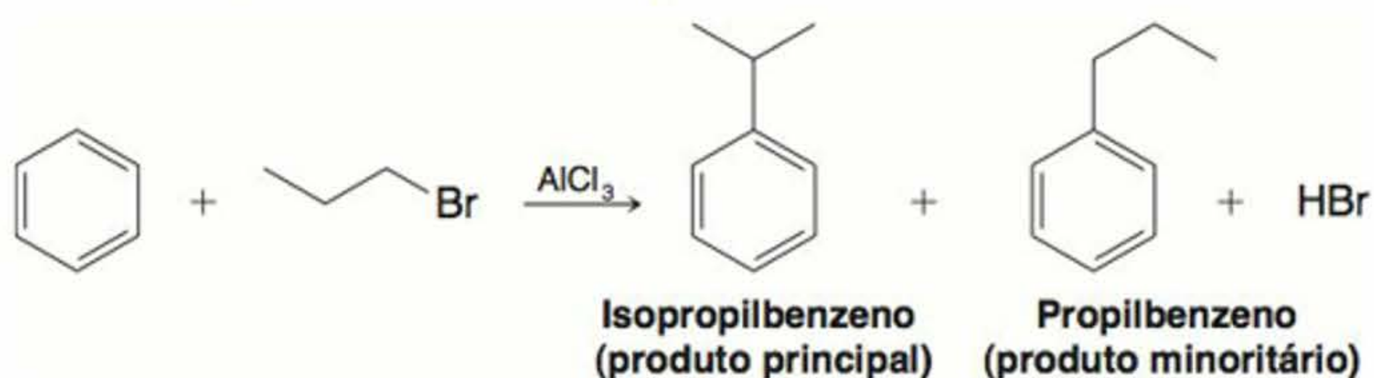
- Rearranjos da cadeia de carbono não ocorrem em acilações de Friedel–Crafts.

O íon acílio, estabilizado por ressonância, é mais estável do que a maioria dos carbocátions. Assim, não há força motriz para um rearranjo. Como não ocorrem rearranjos, as acilações de Friedel–Crafts seguidas de redução do grupo carbonila para um grupo CH_2 é uma estratégia mais adequada para sintetizar alquilbenzenos lineares do que as alquilações de Friedel–Crafts.

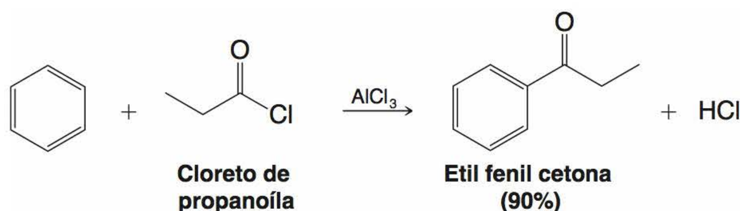
- O grupo carbonila de uma aril cetona pode ser reduzido a um grupo CH_2.



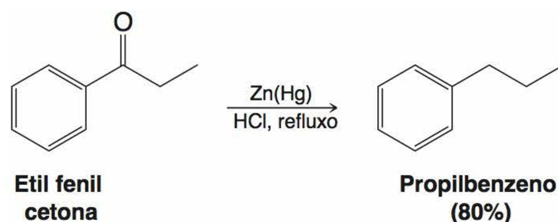
Como exemplo, vamos considerar o problema de sintetizar o propilbenzeno. Se tentamos essa síntese através de uma alquilação de Friedel–Crafts, ocorre um rearranjo e o produto principal é o isopropilbenzeno (veja o Problema de Revisão 15.4):



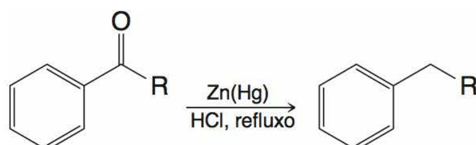
Em contrapartida, a acilação de Friedel–Crafts do benzeno com cloreto de propanoíla produz uma cetona com uma cadeia de carbono não rearranjada com excelente rendimento:



Esta cetona pode ser reduzida para propilbenzeno por vários métodos. Um método geral, chamado de **redução de Clemmensen**, consiste no refluxo da cetona com ácido clorídrico contendo amálgama de zinco. [*Atenção*: como será visto mais adiante (Seção 20.4B), zinco e ácido clorídrico também reduzem grupos nitro para grupos amino.]



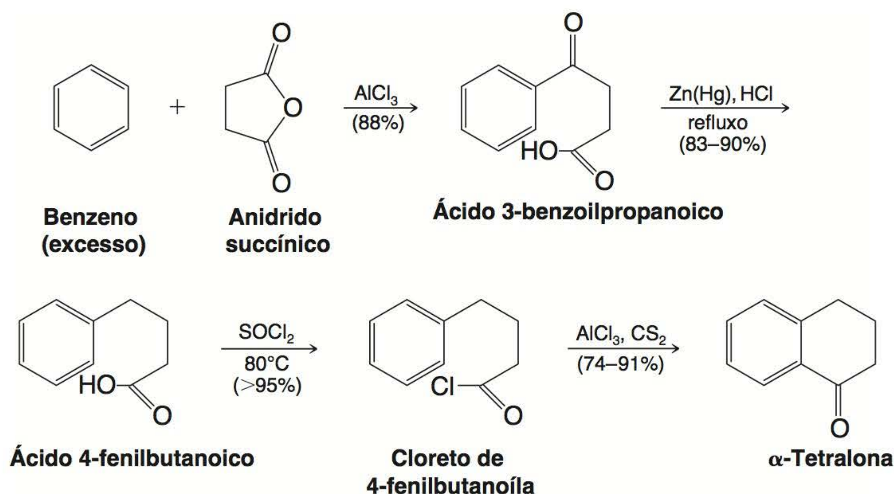
Em geral,



Dica Útil

Acilação de Friedel–Crafts seguida de redução da cetona é o equivalente sintético da alquilação de Friedel–Crafts.

Quando anidridos cíclicos são usados como um dos componentes, a acilação de Friedel–Crafts permite a adição de um novo anel ao composto aromático. Um exemplo é mostrado aqui. Observe que apenas a cetona é reduzida na etapa de redução de Clemmensen. O ácido carboxílico não é afetado:

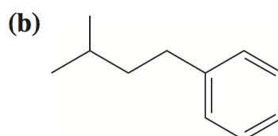


Problema de Revisão 15.5

Partindo do benzeno e do cloreto de acila ou anidrido de ácido adequado, proponha uma síntese para cada um dos seguintes compostos:

(a) Butilbenzeno

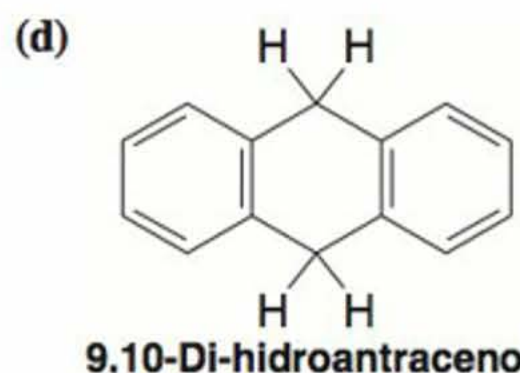
(b)



(c)



(d)



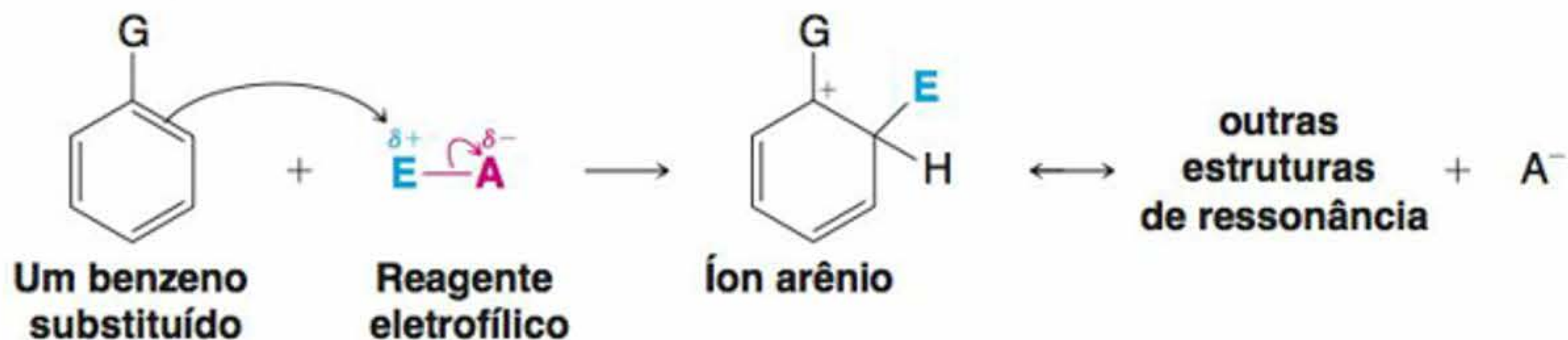
15.10 *Substituintes Podem Afetar a Reatividade do Anel e a Orientação do Grupo de Entrada*

Um grupo substituinte que está presente em um anel aromático pode afetar tanto a **reatividade** do anel frente à reação de substituição eletrofílica como a **orientação** do grupo de entrada no anel.

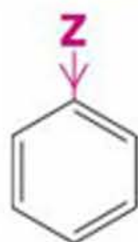
- Um substituinte pode tornar o anel **mais reativo** do que o benzeno (ou seja, ele pode fazer o composto reagir mais rápido do que o benzeno reage). Esse grupo é chamado de **grupo ativador**.
- Um substituinte pode tornar o anel **menos reativo** do que o benzeno (ou seja, ele pode fazer o composto reagir mais lentamente do que o benzeno reage). Esse grupo é chamado de **grupo desativador**.

15.10A Como os Substituintes Afetam a Reatividade?

Lembre da Fig. 15.3 e da Seção 15.2 que a etapa lenta na reação de substituição eletrofílica aromática, a etapa que determina a velocidade global da reação, é a primeira etapa. Nessa etapa, um reagente deficiente de elétrons reage aceitando um par de elétrons do anel benzênico.

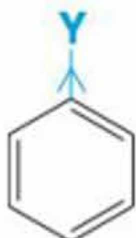


Se um substituinte que está presente no anel torna o anel mais rico em elétrons através da doação de elétrons para ele, então o anel será mais reativo frente ao eletrófilo e a reação ocorrerá mais rapidamente.



Se Z doa elétrons, o anel está mais rico em elétrons e reage mais rapidamente com um eletrófilo.

Por outro lado, se o substituinte no anel retira elétrons, o anel será mais deficiente em elétrons e a reação com um eletrófilo será mais lenta.

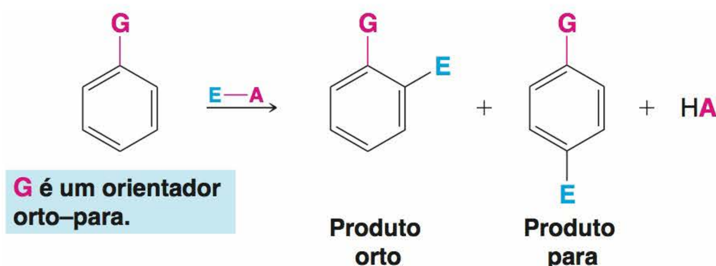


Se Y retira elétrons, o anel está mais deficiente de elétrons e reage mais lentamente com um eletrófilo.

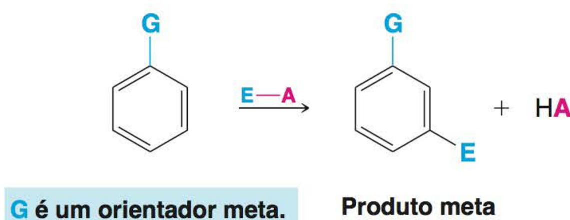
15.10B Grupos Orientadores Orto–Para e Grupos Orientadores Meta

Um substituinte no anel também pode afetar a **orientação** do grupo de entrada quando ele substitui um átomo de hidrogênio no anel. Os substituintes são divididos em duas classes gerais:

- **Orientadores orto–para** orientam o grupo de entrada, predominantemente, para uma posição orto ou para em relação a sua própria posição.



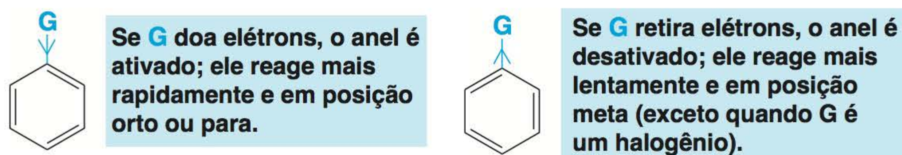
- Um **orientador meta** orienta o grupo de entrada, predominantemente, para uma posição meta em relação a sua própria posição.



15.10C Substituintes que Doam e Retiram Elétrons

Se um substituinte é um grupo ativador ou desativador e se ele é um orientador orto–para ou meta, depende, essencialmente, da capacidade de o substituinte doar elétrons para o anel ou retirar elétrons do anel.

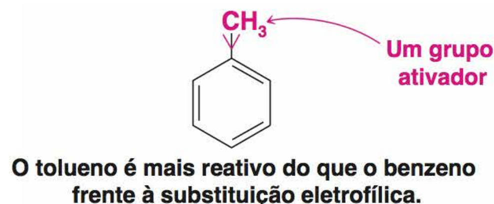
- Todos os grupos doadores de elétrons são grupos ativadores e orientadores orto–para.
- Excluindo os halogênios, todos os grupos retiradores de elétrons são desativadores e orientadores meta.
- Os halogênios são grupos desativadores fracos e orientadores orto–para.



15.10D Grupos: Orientadores Orto–Para

- Substituintes alquila são grupos doadores de elétrons e são grupos **ativadores**. Eles também são **orientadores orto–para**.

O tolueno, por exemplo, reage muito mais rapidamente do que o benzeno em todas as substituições eletrofílicas:

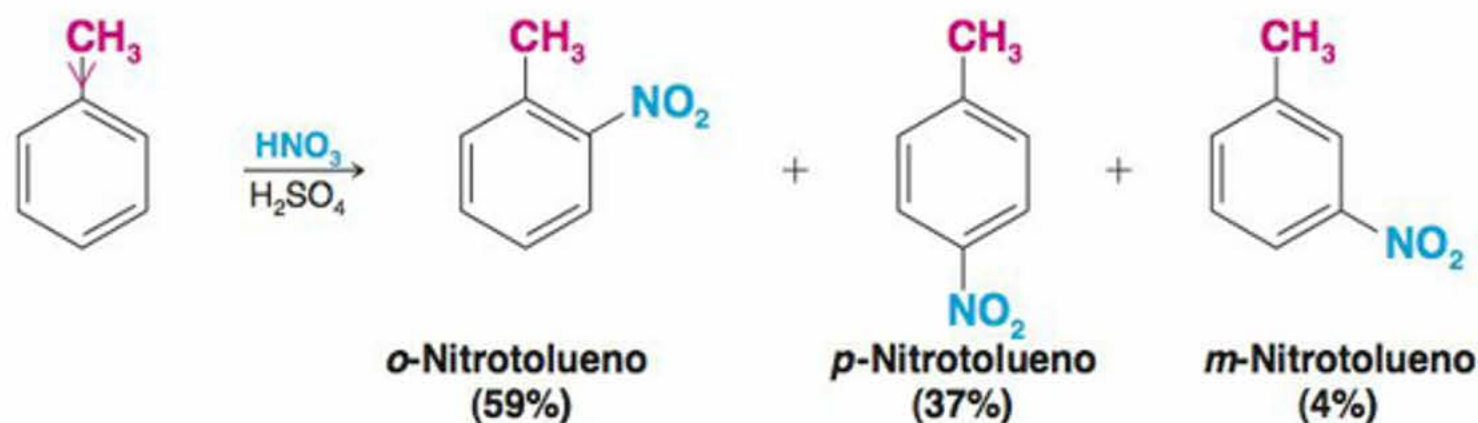


O tolueno é mais reativo do que o benzeno frente à substituição eletrofílica.

Observamos a maior reatividade do tolueno de várias maneiras. Por exemplo, em reações de substituição, podem ser usadas condições reacionais mais brandas (menor temperatura e menor concentração do eletrófilo) com o tolueno do que com o benzeno. Verificamos também que, sob as mesmas condições reacionais, o tolueno reage mais rapidamente do

que o benzeno. Na nitração, por exemplo, o tolueno reage 25 vezes mais rapidamente do que o benzeno.

Além disso, quando o tolueno sofre substituição eletrofílica, a substituição ocorre, predominantemente, nas posições orto e para. Quando nitramos o tolueno com uma mistura de ácido nítrico e ácido sulfúrico, obtemos mononitrotoluenos nas seguintes proporções relativas:



Dos mononitrotoluenos obtidos da reação, 96% (59% + 37%) têm o grupo nitro na posição orto ou para. Apenas 4% têm o grupo nitro na posição meta.

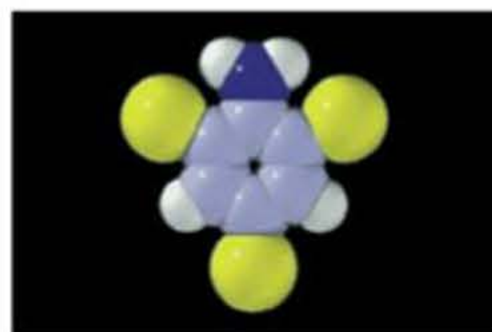
Problema de Revisão 15.6

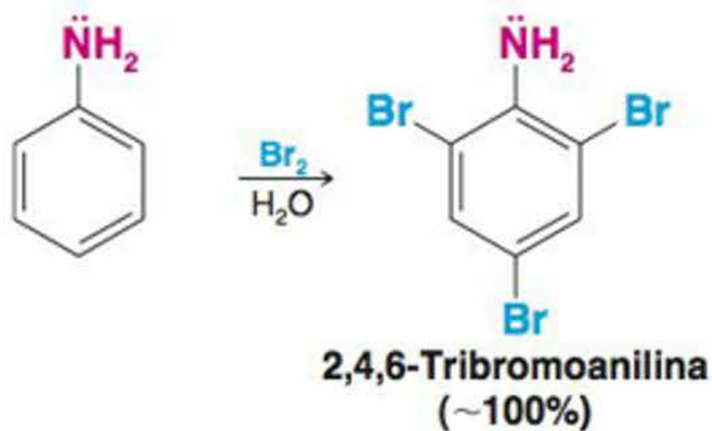
Explique como as porcentagens dadas anteriormente indicam que o grupo metila exerce um efeito orientador orto–para, considerando as porcentagens que seriam obtidas se o grupo metila não tivesse efeito sobre a orientação do eletrófilo de entrada.

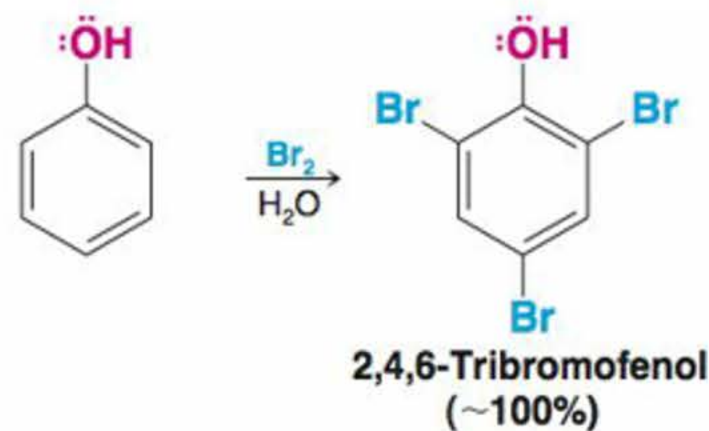
A predominância da substituição nas posições orto e para do tolueno não se restringe a reações de nitração. O mesmo comportamento é observado nas reações de halogenação, sulfonação e assim por diante.

- Grupos que têm um par de elétrons não compartilhado sobre o átomo (por exemplo, oxigênio ou nitrogênio) diretamente ligado ao anel aromático, como os grupos amino, hidroxila, alcoxila, amida ou éster, são fortemente ativadores e orientadores orto–para.

Fenol e anilina reagem com bromo em água (nenhum catalisador é necessário) à temperatura ambiente para produzir compostos em que as duas posições orto e a posição para são substituídas.


2,4,6-Tribromoanilina

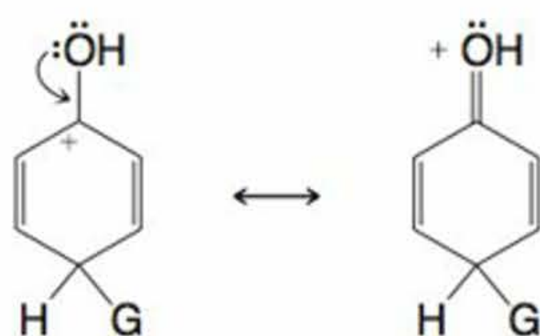




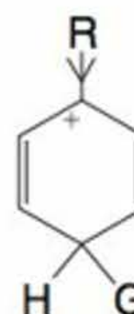
- Em geral, grupos substituintes com pares de elétrons não compartilhados (por exemplo, hidroxila, amino) sobre o átomo adjacente ao anel fenila são grupos ativadores mais fortes do que grupos sem pares de elétrons não compartilhados (ou seja, grupos alquila).
- A contribuição da densidade eletrônica para o anel fenila por efeito de ressonância é geralmente mais forte do que por um efeito indutivo.

Como consequência, apesar de amidas e ésteres terem um par de elétrons não compartilhado sobre o átomo adjacente ao anel, o efeito ativador desses grupos é reduzido porque o grupo carbonila fornece uma estrutura de ressonância, onde a densidade eletrônica é direcionada para fora do anel benzênico. Assim, amidas e ésteres são menos ativadores do que os grupos onde as possibilidades de ressonância envolvem apenas a doação da densidade eletrônica em direção ao anel benzênico.

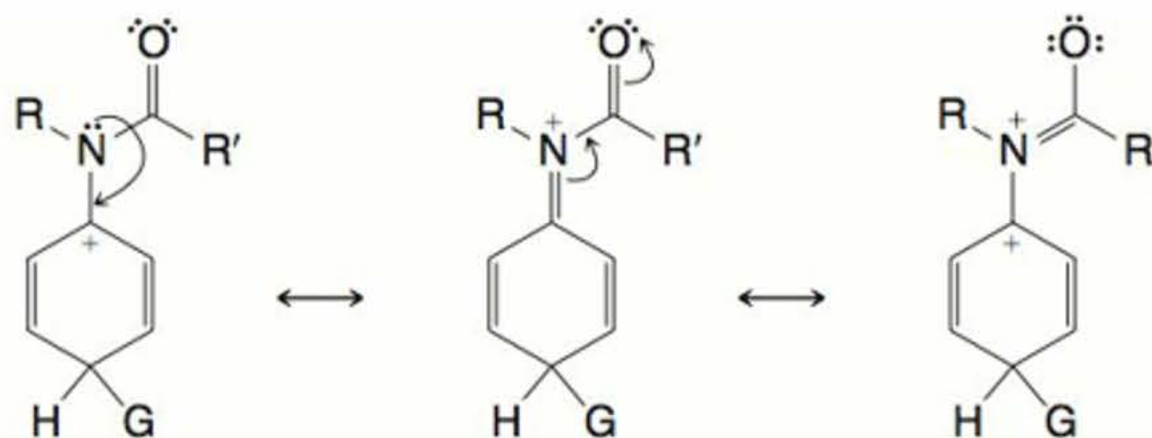
Exemplos de estabilização do íon arênio por efeitos de ressonância e indutivo



Doação de elétrons através de ressonância



Doação de elétrons através de efeito indutivo

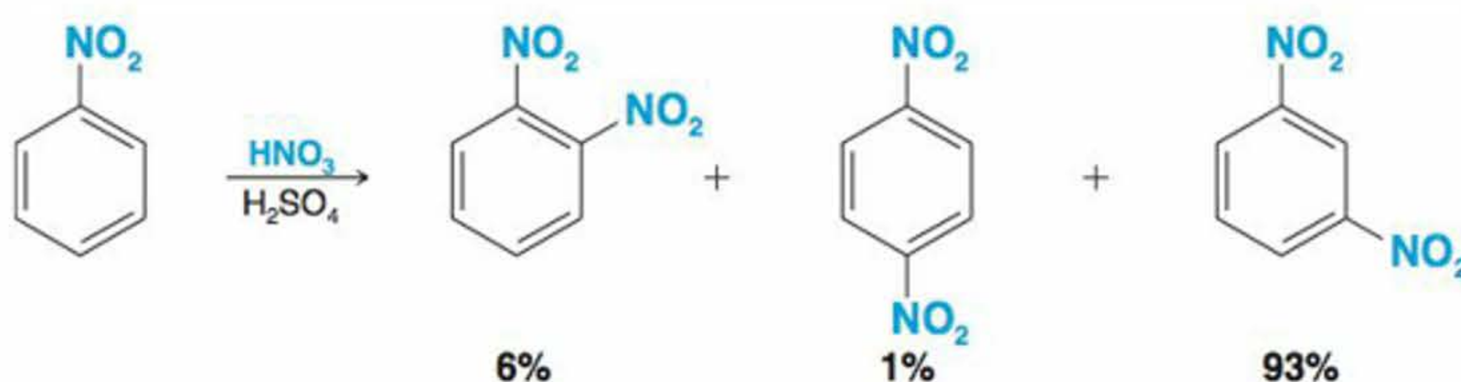


A doação de elétrons para o anel por ressonância é reduzida quando existe uma via alternativa de ressonância para fora do anel.

15.10E Grupos Desativadores: Orientadores Meta

- O grupo nitro é um **grupo desativador** muito forte e, devido ao efeito combinado de eletronegatividade dos átomos de oxigênio e nitrogênio, é um grupo que retira elétrons muito fortemente.

O nitrobenzeno sofre nitração em uma velocidade de apenas 10^{-4} vezes a do benzeno. O grupo nitro é um **orientador meta**. Quando o nitrobenzeno sofre nitração com uma mistura de ácido nítrico e ácido sulfúrico, 93% da substituição ocorre na posição meta:



- O grupo carboxila ($-CO_2H$), o grupo ácido sulfônico ($-SO_3H$) e trifluorometila ($-CF_3$) também são grupos desativadores e orientadores meta.

15.10F Substituintes Halo: Desativadores e Orientadores Orto–Para

- Os grupos cloro e bromo são orientadores orto–para. Entretanto, apesar de eles conterem pares de elétrons não compartilhados, eles são desativadores frente à substituição eletrofílica aromática devido ao efeito de eletronegatividade dos halogênios.

O clorobenzeno e o bromobenzeno, por exemplo, sofrem nitração com uma velocidade aproximadamente 30 vezes menor do que o benzeno. As porcentagens relativas de produtos monossubstituídos que são obtidas quando o clorobenzeno é clorado, bromado, nitrado ou sulfonado são apresentadas na Tabela 15.1.

TABELA 15.1 Substituições Eletrofílicas do Clorobenzeno

Reação	Produto Orto (%)	Produto Para (%)	Total Orto e Para (%)	Produto Meta (%)
Cloração	39	55	94	6
Bromação	11	87	98	2
Nitração	30	70	100	
Sulfonação		100	100	

Resultados semelhantes são obtidos a partir de reações de substituição eletrofílica do bromobenzeno.

15.10G Classificação dos Substituintes

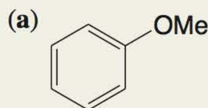
Um resumo dos efeitos de alguns substituintes sobre a reatividade e orientação é fornecido na Tabela 15.2.

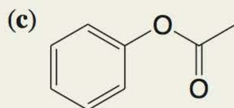
TABELA 15.2 Efeito dos Substituintes na Substituição Eletrofílica Aromática

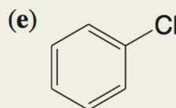
Orientadores Orto–para	Orientadores Meta
Ativadores Fortes $—\ddot{N}H_2$, $—\ddot{N}HR$, $—\ddot{N}R_2$ $—\ddot{O}H$, $—\ddot{O}:^-$	**Desativadores Moderados** $—C{\equiv}N$ $—SO_3H$ $—C(=O)OH$, $—C(=O)OR$ $—C(=O)H$, $—C(=O)R$
Ativadores Moderados $—\ddot{N}H—C(=O)R$ $—\ddot{O}—C(=O)R$, $—\ddot{O}R$	**Desativadores Fortes** $—NO_2$ $—NR_3^+$ $—CF_3$, $—CCl_3$
Ativadores Fracos —R (alquila) $—C_6H_5$ (fenila)	
Desativadores Fracos $—\ddot{F}:$, $—\ddot{Cl}:$, $—\ddot{Br}:$, $—\ddot{I}:$	

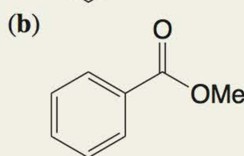
Problema Resolvido 15.3

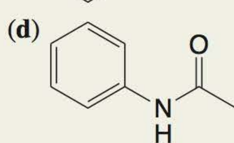
Classifique cada um dos anéis aromáticos a seguir como ativado ou desativado com base na substituinte ligado e indique se o grupo é um orientador orto–para ou meta.

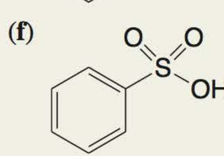
(a) 

(c) 

(e) 

(b) 

(d) 

(f) 

ESTRATÉGIA E RESPOSTA Se um substituinte doa densidade eletrônica, ele ativará o anel e a substituição ocorrerá em orto e para. Se um substituinte retira densidade eletrônica, o anel será desativado e a substituição ocorrerá em meta



(exceto para os halogênios, que retiram elétrons, mas causam substituição em orto–para). (a) Ativado; um éter é um orientador orto–para; (b) desativado; a carbonila do éster é um orientador meta; (c) ativado; o oxigênio do éster está diretamente ligado ao anel e, portanto, é um orientador orto–para; (d) ativado; o nitrogênio da amida é um orientador orto–para; (e) desativado; porém, o halogênio é orientador orto–para por ressonância; (f) desativado; o grupo sulfonato é um orientador meta.

Problema de Revisão 15.7

Preveja os produtos principais formados quando:
(**a**) O tolueno é sulfonado.
(**b**) O ácido benzoico é nitrado.
(**c**) O nitrobenzeno é bromado.
(**d**) O isopropilbenzeno reage com cloreto de acetila e $AlCl_3$.
Indique quando o produto principal for uma mistura dos isômeros orto e para.

15.11 *Como os Substituintes Afetam a Substituição Eletrofílica Aromática: Um Olhar Mais Próximo*

15.11A Reatividade: Efeito de Grupos Doadores de Elétrons e Retiradores de Elétrons

- É possível justificar as velocidades relativas das reações, examinando o estado de transição da etapa determinante da velocidade.

Qualquer fator que aumenta a energia do estado de transição em relação à dos reagentes, diminui a velocidade relativa da reação. Isso acontece porque ocorre um aumento da energia livre de ativação da reação. Da mesma forma, qualquer fator que diminui a energia do estado de transição em relação à dos reagentes, diminui a energia livre de ativação e aumenta a velocidade relativa da reação.

A etapa determinante da velocidade nas substituições eletrofílicas de benzenos substituídos é a etapa que resulta na formação do íon arênio. É possível escrever a fórmula para um benzeno substituído de modo generalizado, usando a letra **G** para representar qualquer grupo substituinte do anel, incluindo o hidrogênio.

Quando examinamos essa etapa para um grande número de reações, verificamos que as velocidades relativas das reações dependem se **G retira** ou **doa** elétrons.

- Se **G** é um grupo doador de elétrons (em relação ao hidrogênio), a reação ocorre mais rapidamente do que a reação correspondente com o benzeno.
- Se **G** é um grupo retirador de elétrons, a reação é mais lenta que a do benzeno:



Quando G é doador de elétrons, a reação é mais rápida.



Quando G é retirador de elétrons, a reação é mais lenta.

Parece, então, que o substituinte (G) tem que afetar a estabilidade do estado de transição em relação à dos reagentes. Grupos doadores de elétrons, aparentemente, tornam o estado de transição mais estável, enquanto grupos retiradores de elétrons o tornam menos estável. Isto é perfeitamente razoável, porque o estado de transição se assemelha ao íon arênio, que é um *carbocátion* deslocalizado.

Esse efeito ilustra outra aplicação do postulado de Hammond–Leffler (Seção 6.13A). O íon arênio é um intermediário de alta energia e a etapa na qual ele é formado é uma *etapa altamente endotérmica*. Assim, de acordo com o postulado de Hammond–Leffler, deve haver uma forte semelhança entre o próprio íon arênio e o estado de transição que conduz a ele.

Visto que o íon arênio está carregado positivamente, é esperado que um grupo doador de elétrons estabilize o íon arênio *e o estado de transição que conduz a ele*, porque o estado de transição é um carbocátion deslocalizado em desenvolvimento. Podemos fazer o mesmo tipo de argumentação em relação aos grupos retiradores de elétrons. Um grupo retirador de elétrons deve tornar o íon arênio *menos estável* e, correspondentemente, deve tornar o estado de transição que conduz ao íon arênio *menos estável*.

A Fig. 15.4 mostra como as capacidades dos substituintes em retirar e doar elétrons afetam as energias livres de ativação relativas das reações de substituição eletrofílica aromática.

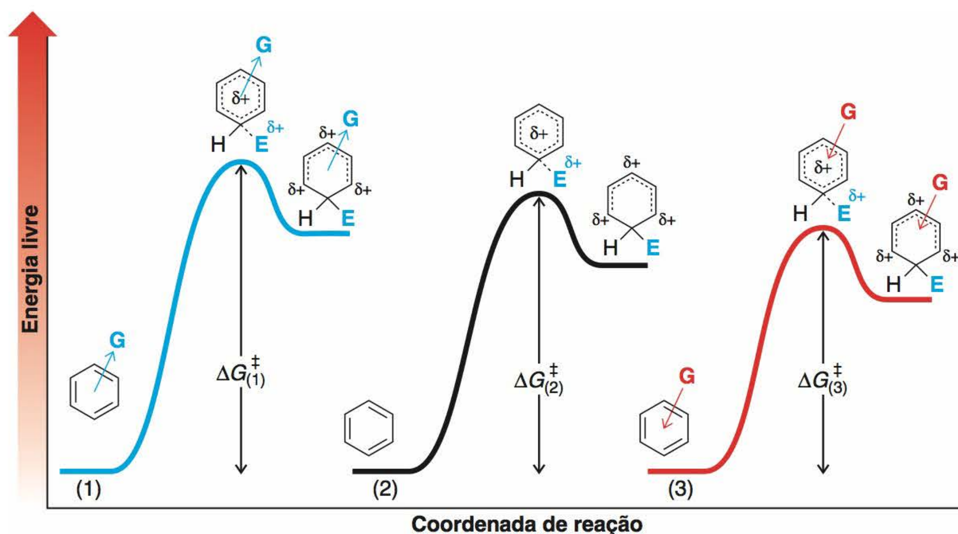


Figura 15.4 Uma comparação dos perfis de energia livre para a formação do íon arênio em um anel com um substituinte retirador de elétrons (→ G), sem substituinte e com um substituinte doador de elétrons (← G). Em (1) (perfil de energia azul), um grupo retirador de elétrons G aumenta a energia do estado de transição. A energia da barreira de ativação é a mais elevada e, portanto, a reação é a mais lenta. A reação (2), sem substituinte, serve para comparação. Em (3) (perfil de energia vermelho), um grupo doador de elétrons G estabiliza o estado de transição. A energia da barreira de ativação é a menor e, portanto, a reação é a mais rápida.

Na Fig. 15.5 são mostrados os mapas de potencial eletrostático calculados para dois íons arênio, comparando o efeito de estabilização da carga por um grupo metila doador de elétrons com o efeito de desestabilização da carga por um grupo $-CF_3$ retirador de elétrons. O íon arênio na esquerda (Fig. 15.5*a*) é resultante da etapa de adição eletrofílica de bromo ao metilbenzeno (tolueno) na posição para. O íon arênio na direita (Fig. 15.5*b*) é resultante da etapa de adição eletrofílica de bromo ao trifluorometilbenzeno na posição meta. Observe que os átomos do anel na Fig. 15.5*a* têm menos cor azul associada a eles, mostrando que eles são menos positivos e que o anel está mais estabilizado.

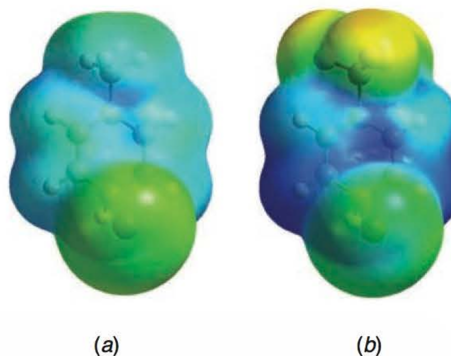


Figura 15.5 Mapas de potencial eletrostático calculados para os íons arênio resultantes da etapa de adição eletrofílica de bromo ao (*a*) metilbenzeno (tolueno) e (*b*) trifluorometilbenzeno. A carga positiva no anel do íon arênio do metilbenzeno (*a*) está deslocalizada pela capacidade de doação de elétrons do grupo metila, enquanto a carga positiva no íon arênio do trifluorometilbenzeno (*b*) é reforçada pelo efeito retirador de elétrons do grupo $-CF_3$. (Os mapas de potencial eletrostático para as duas estruturas usam a mesma escala de cores em relação ao potencial para permitir a comparação direta.)

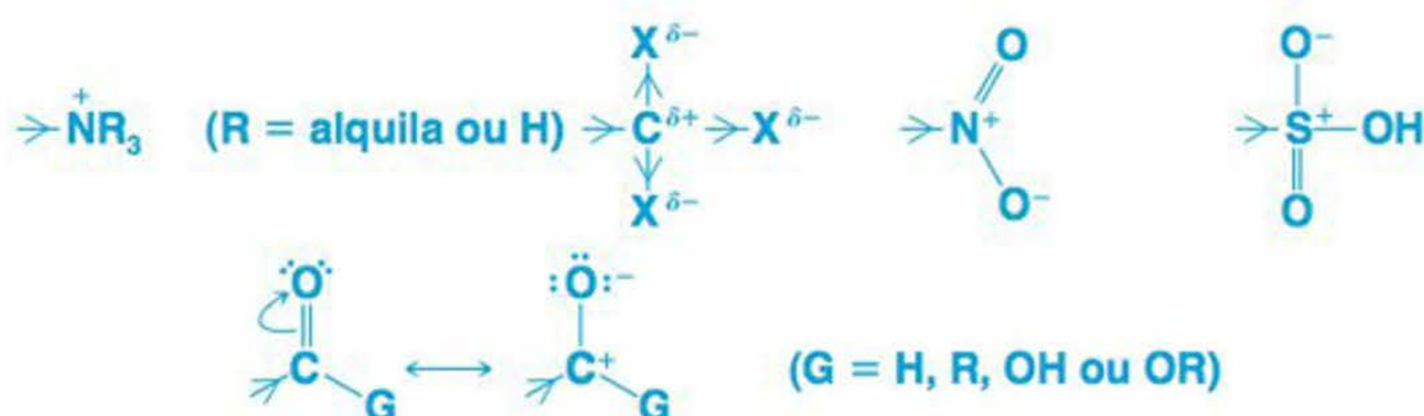
15.11B Efeitos Indutivo e de Ressonância: Teoria da Orientação

É possível explicar as propriedades dos grupos como retiradores e doadores de elétrons com base em dois fatores: *efeito indutivo* e *efeito de ressonância*. Veremos também que esses dois fatores determinam a orientação nas reações de substituição aromática.

Efeito Indutivo O **efeito indutivo** de um substituinte **G** é proveniente da interação eletrostática da ligação polarizada de **G** com a carga positiva em desenvolvimento no anel, quando este é atacado por um eletrófilo. Se, por exemplo, **G** é um átomo (ou um grupo) mais eletronegativo do que o carbono, então o anel estará na extremidade positiva do dipolo:

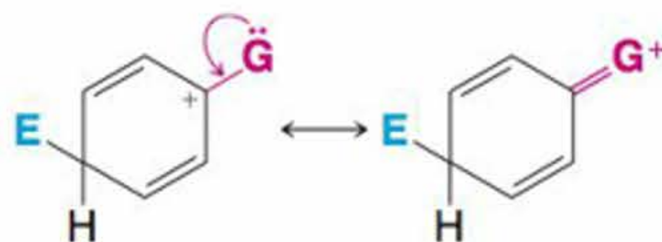


O ataque por um eletrófilo será retardado porque isso conduzirá a uma carga positiva total adicional sobre o anel. Os halogênios são mais eletronegativos do que o carbono e exercem um efeito indutivo retirador de elétrons. Outros grupos têm um efeito indutivo retirador de elétrons porque o átomo diretamente ligado ao anel tem uma carga positiva parcial ou total. Por exemplo, os grupos a seguir:



Grupos retiradores de elétrons com uma carga parcial ou total sobre o átomo diretamente ligado ao anel

Efeito de Ressonância O **efeito de ressonância** de um substituinte **G** refere-se à possibilidade de que a presença de **G** possa aumentar ou diminuir a estabilização por ressonância do íon arênio intermediário. O substituinte **G** pode, por exemplo, tornar uma das três estruturas de ressonância, que contribuem para o híbrido de ressonância do íon arênio, melhor ou pior do que quando **G** é hidrogênio. Além disso, quando **G** é um átomo que contém um ou mais pares de elétrons não compartilhados, ele pode fornecer estabilização adicional ao íon arênio por contribuir com uma *quarta* estrutura de ressonância onde a carga positiva se localiza em **G**:



Esse efeito de ressonância doador de elétrons ocorre com intensidade decrescente de acordo com a seguinte ordem:



Esta também é a ordem da capacidade ativadora desses grupos.

- Grupos amino são ativadores fortes, grupos hidroxila e alcoxila são um pouco menos ativadores e substituintes halogênio são desativadores fracos.

Quando **X** = **F**, esta ordem pode ser relacionada com a eletronegatividade dos átomos com o par não ligante. Quanto mais eletronegativo o átomo for, menos ele será capaz de aceitar a

carga positiva (o flúor é o mais eletronegativo e o nitrogênio, o menos). Quando X = Cl, Br ou I, a capacidade de doar elétrons por ressonância relativamente fraca dos halogênios pode ser compreendida de outra forma. Esses átomos (Cl, Br e I) são todos maiores do que o carbono e, portanto, os orbitais que contêm os pares não ligantes estão mais longe do núcleo e não se sobrepõem bem ao orbital 2*p* do carbono. (Esse é um fenômeno geral: efeitos de ressonância não são bem transmitidos entre átomos de diferentes períodos da tabela periódica.)

15.11C Grupos Orientadores Meta

- Todos os grupos orientadores meta têm uma carga positiva parcial ou uma carga positiva total no átomo diretamente ligado ao anel.

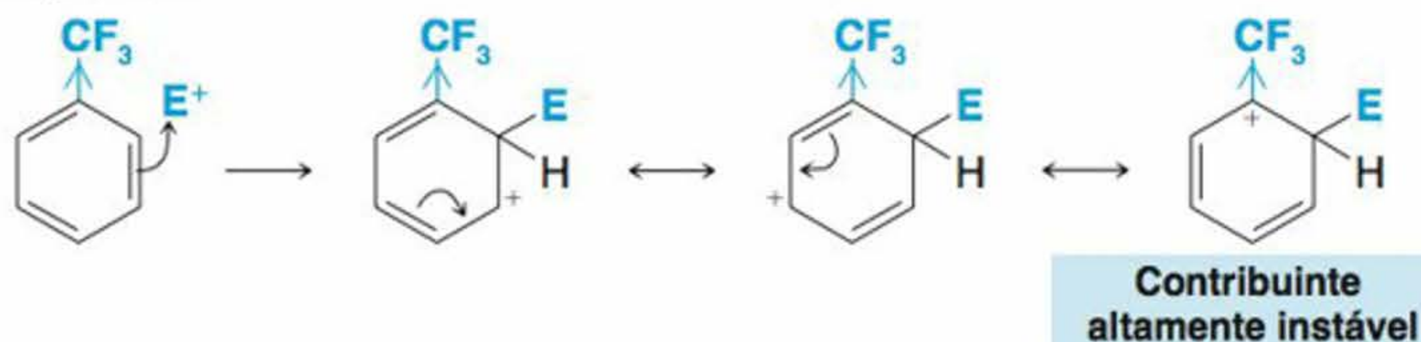
Como um exemplo típico, vamos considerar o grupo trifluorometila que é fortemente retirador de elétrons devido aos três átomos de flúor altamente eletronegativos. Este grupo é um desativador forte e um orientador meta poderoso em reações de substituição eletrofílica aromática. Podemos explicar essas duas características do grupo trifluorometila da seguinte maneira.

O grupo trifluorometila afeta a velocidade da reação fazendo com que o estado de transição que conduz ao íon arênio seja altamente instável. Ele faz isso retirando elétrons do carbocátion em desenvolvimento, aumentando, assim, a carga positiva no anel:

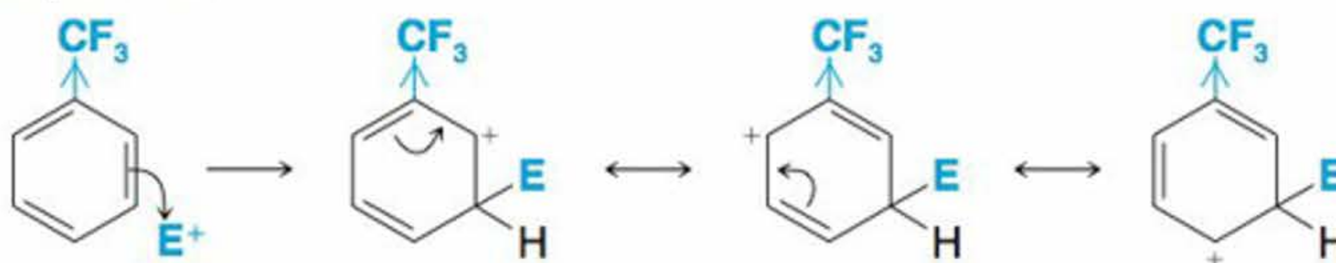


Podemos entender como o grupo trifluorometil afeta a *orientação* na reação de substituição eletrofílica aromática examinando as estruturas de ressonância do íon arênio que seria formado quando um eletrófilo ataca as posições orto, meta e para do trifluorometilbenzeno.

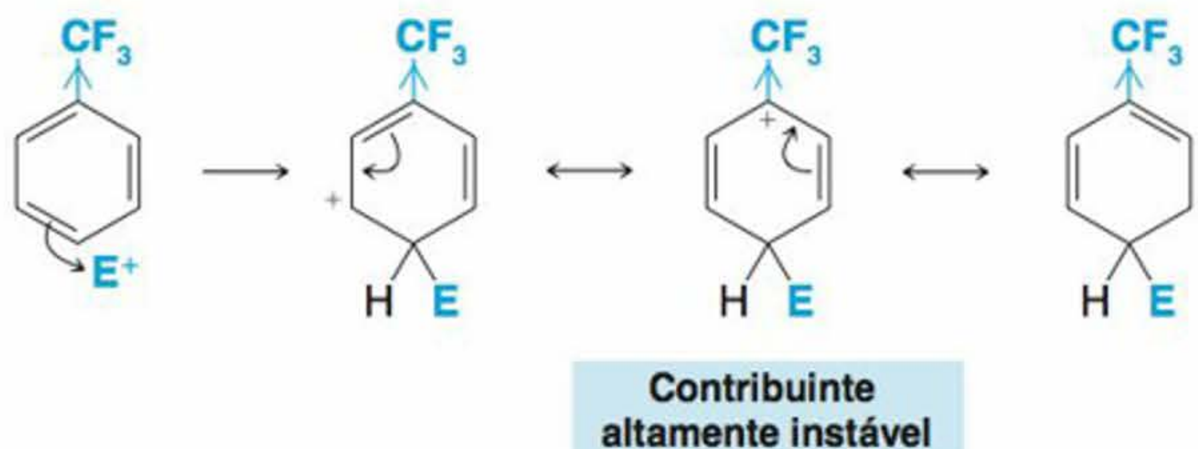
Ataque Orto



Ataque Meta

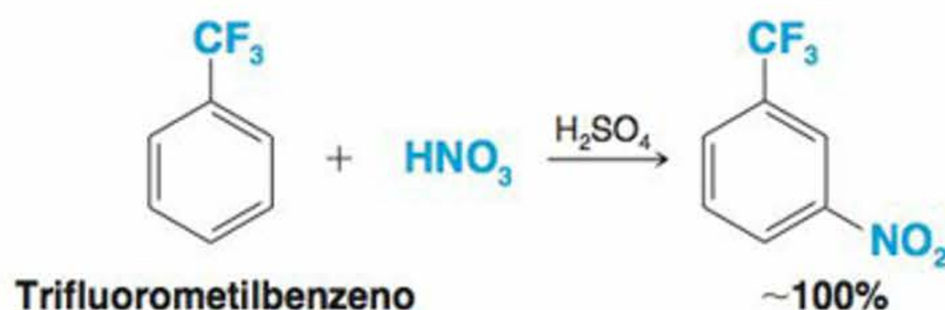


Ataque Para



- Quando o ataque ocorre em orto ou para, cada íon arênio resultante tem *uma estrutura contribuinte que é altamente instável em relação a todas as outras porque a carga positiva está localizada no átomo de carbono do anel que está ligado ao grupo retirador de elétrons*.
- Quando o ataque ocorre em meta, o íon arênio resultante *não tem* tal estrutura de ressonância altamente instável.
- Através do raciocínio usual, também esperaríamos que o estado de transição levando ao íon arênio substituído em meta seja menos instável e, portanto, que o ataque em meta seria favorecido.

Isto é exatamente o que encontramos experimentalmente. O grupo trifluorometila é um orientador meta poderoso:



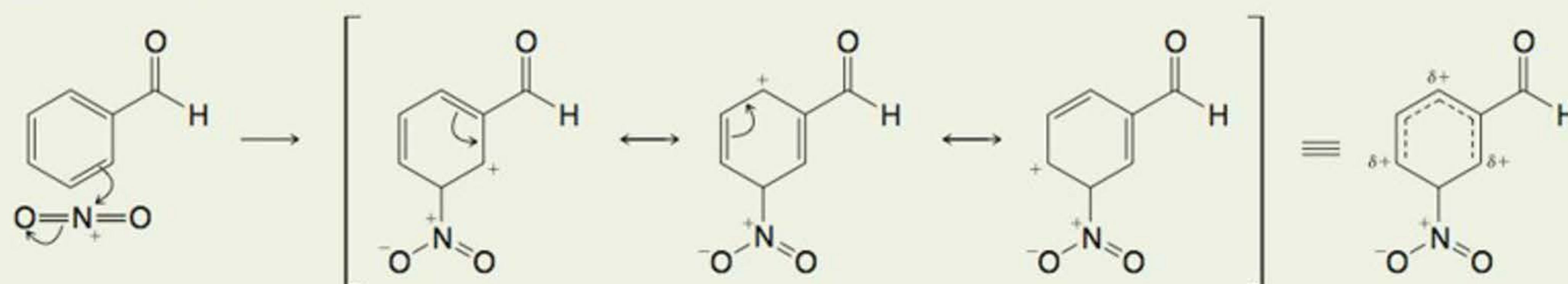
Tenha em mente, no entanto, que a substituição meta é favorecida somente no sentido de que *ela é a menos desfavorecida dos três caminhos desfavoráveis*. A energia livre de ativação para a substituição na posição meta do trifluorometilbenzeno é menor do que para o ataque em uma posição orto ou para, mas ainda é muito maior do que para um ataque ao benzeno. A substituição ocorre na posição meta do trifluorometilbenzeno mais rápida do que a substituição que ocorre nas posições orto ou para, mas ocorre muito mais lentamente do que com o benzeno.

- O grupo nitro, o grupo carboxila e outros grupos orientadores meta (veja a Tabela 15.2) são todos poderosos grupos retiradores de elétrons e agem de forma semelhante.

Problema Resolvido 15.4

Escreva as estruturas de ressonância contribuintes e o híbrido de ressonância para o íon arênio formado quando o benzaldeído sofre nitração na posição meta.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA



15.11D Grupos Orientadores Orto–Para

Exceto para os substituintes alquila e fenila, todos os grupos orientadores orto–para da Tabela 15.2 são do tipo geral mostrado a seguir:



Esta característica estrutural — um par de elétrons não compartilhado sobre — átomo

adjacente ao anel — determina a orientação e influencia a reatividade nas reações de substituição eletrofílica.

O *efeito orientador* de grupos com um par de elétrons não compartilhado é devido, predominantemente, ao efeito de ressonância doador de elétrons. O efeito de ressonância, além disso, atua, principalmente, no íon arênio e, consequentemente, no estado de transição que conduz a ele.

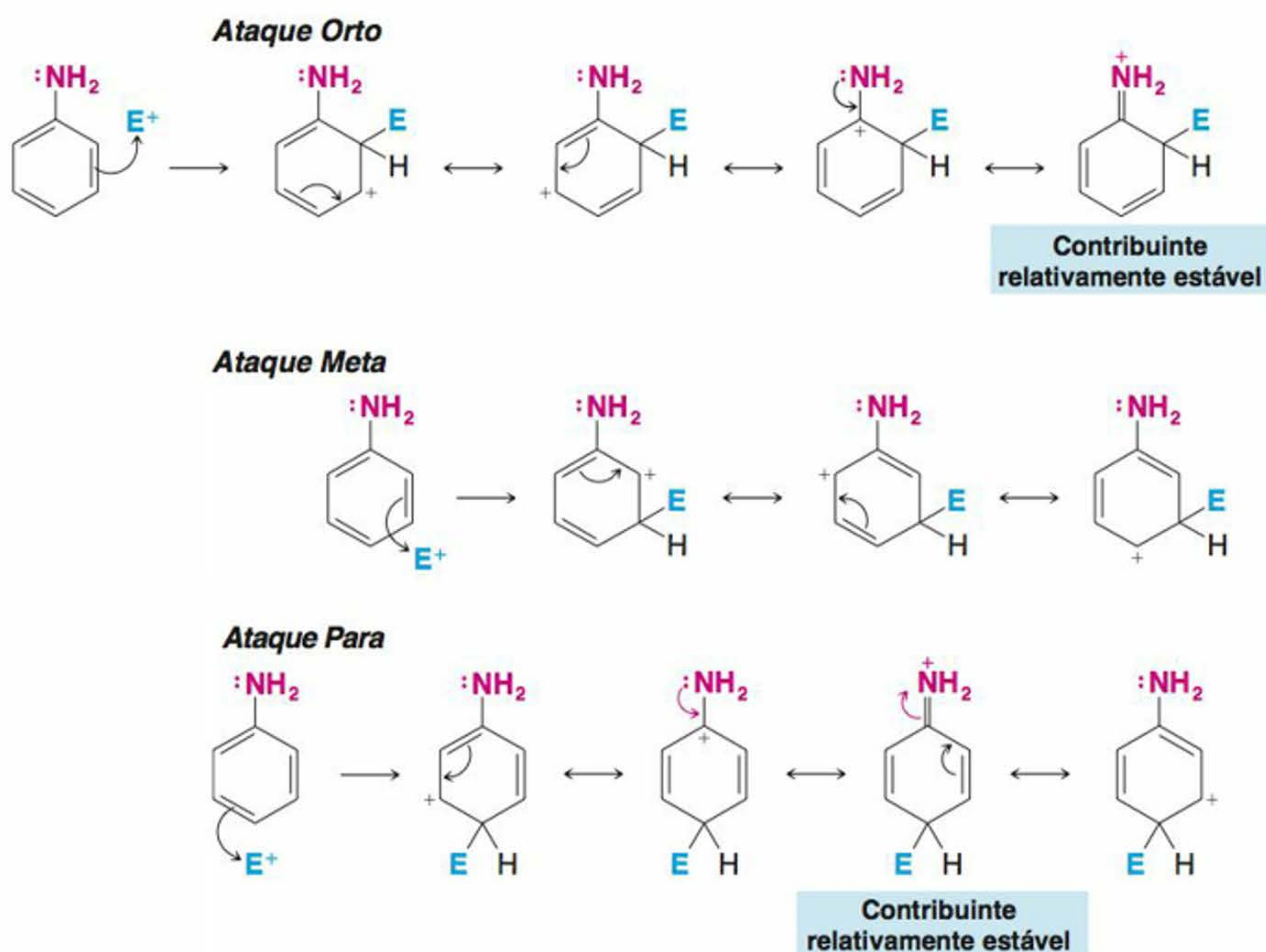
Exceto para os halogênios, o principal efeito desses grupos sobre a reatividade relativa do anel benzênico também é devido ao efeito de ressonância doador de elétrons. E, novamente, esse efeito atua principalmente no estado de transição que conduz ao íon arênio.

Para entender este efeito de ressonância, vamos começar relembrando o efeito do grupo amino nas reações de substituição eletrofílica aromática. O grupo amino não é apenas um grupo ativador forte, mas também é um poderoso orientador orto–para. Vimos anteriormente (Seção 15.10D) que a anilina reage com o bromo em solução aquosa à temperatura ambiente e na ausência de um catalisador para formar um produto no qual tanto as posições orto quanto a posição para são substituídas.

O efeito indutivo do grupo amino torna-o ligeiramente retirador de elétrons. O nitrogênio, como sabemos, é mais eletronegativo do que o carbono. Entretanto, a diferença de eletronegatividade entre o nitrogênio e o carbono na anilina não é grande, porque o carbono do anel benzênico está hibridizado sp^2 e, assim, ele é um pouco mais eletronegativo do que seria se estivesse hibridizado sp^3.

- O efeito de ressonância do grupo amino é muito mais importante do que o seu efeito indutivo na reação de substituição eletrofílica aromática. E é esse efeito de ressonância que faz do grupo amino um doador de elétrons.

Podemos entender esse efeito escrevendo as estruturas de ressonância para os íons arênio provenientes dos ataques em orto, meta e para na anilina:



Quatro estruturas de ressonância razoáveis podem ser escritas para os íons arênio resultantes dos ataques em orto e para, enquanto apenas três podem ser escritas para o íon arênio resultante do ataque em meta. Isso, por si só, sugere que os íons arênio orto e para



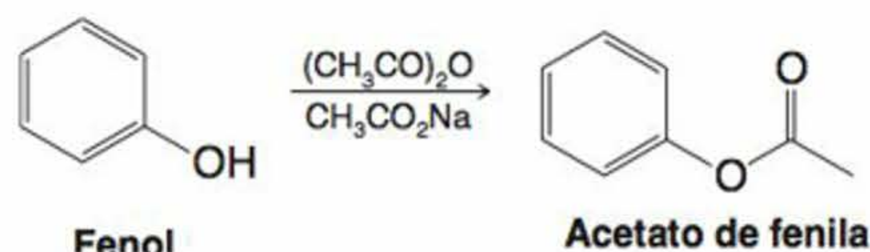
substituídos devem ser mais estáveis. De maior importância, no entanto, são as estruturas relativamente estáveis que contribuem para o híbrido dos íons arênio orto e para substituídos. Nessas estruturas, pares de elétrons não ligantes do nitrogênio formam uma ligação covalente adicional com o carbono do anel. Essa ligação extra — e o fato de que todos os átomos em cada uma dessas estruturas têm um octeto externo de elétrons — torna essas estruturas as mais estáveis de todos os contribuintes. Como essas estruturas são particularmente mais estáveis, elas têm uma grande — *e estabilizante* — contribuição para os híbridos. Isto significa, naturalmente, que os próprios íons arênio orto e para substituídos são consideravelmente mais estáveis do que o íon arênio resultante do ataque em meta. Os estados de transição que conduzem aos íons arênio orto e para substituídos têm energias livres excepcionalmente baixas. Consequentemente, os eletrófilos reagem nas posições orto e para muito rapidamente.

Problema de Revisão 15.8

Use a teoria da ressonância para explicar por que o grupo hidroxila do fenol é ativador e orientador orto–para. Ilustre sua explicação, mostrando os íons arênio formados quando o fenol reage com um íon Br^+ nas posições orto, meta e para.

Problema de Revisão 15.9

O fenol reage com o anidrido acético, na presença de acetato de sódio, formando o acetato de fenila (um éster):

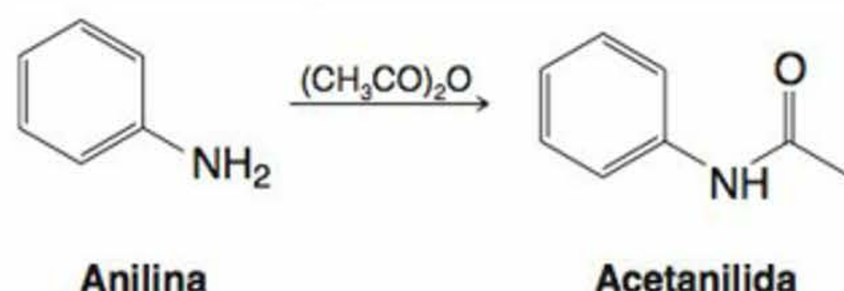


O grupo $CH_3CO_2—$ do acetato de fenila, assim como o grupo $—OH$ do fenol (Problema de Revisão 15.8), é um orientador orto–para.

(a) Qual a característica estrutural do grupo $CH_3CO_2—$ explica esse fato?

(b) O acetato de fenila, apesar de sofrer reação nas posições orto e para, é menos reativo frente à reação de substituição eletrofílica aromática que o fenol. Use a teoria da ressonância para explicar esse fato.

(c) A anilina é frequentemente tão reativa frente à reação de substituição eletrofílica que ocorrem reações indesejáveis (veja a Seção 15.14A). Uma maneira de evitar essas reações indesejáveis é converter a anilina para acetanilida (a seguir) pelo tratamento da anilina com cloreto de acetila ou anidrido acético:

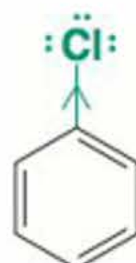


Que tipo de efeito orientador você espera que o grupo acetamido ($CH_3CONH—$) tenha?

(d) Explique por que ele é muito menos ativador do que o grupo amino, $—NH_2$.

À princípio, os efeitos de reatividade e orientação dos substituintes halo podem parecer contraditórios. *Os grupos halo são os únicos orientadores orto–para* (veja a Tabela 15.2) *que são desativadores*. [Devido a esse comportamento, os halogênios substituintes estão impressos em cor verde em vez de vermelho (doador de elétrons) ou azul (retirador de elétrons).] Todos os outros grupos desativadores são orientadores meta. Entretanto, podemos explicar facilmente o comportamento dos substituintes halo, se admitirmos que seu efeito indutivo retirador de elétrons influencia a *reatividade* e que o seu efeito doador de elétrons por ressonância governa a *orientação*.

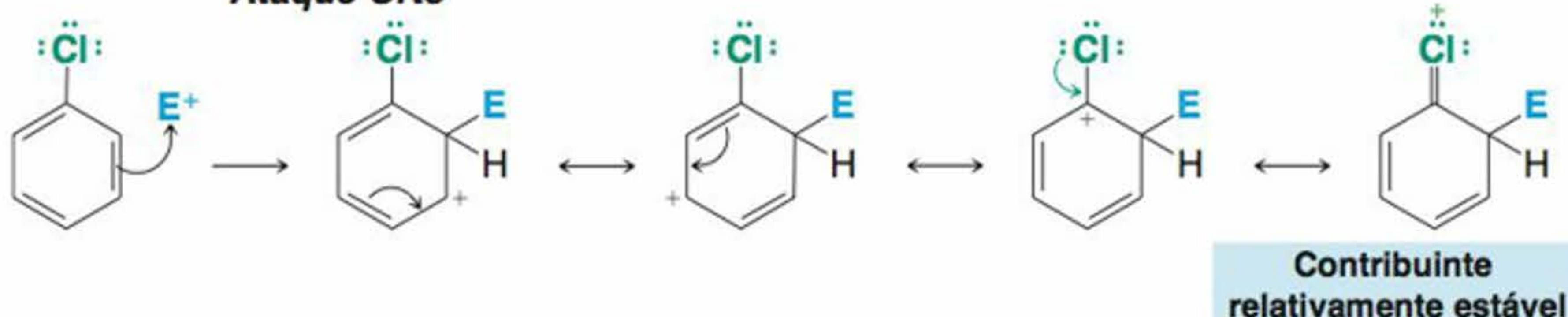
Vamos aplicar esses pressupostos especificamente para o clorobenzeno. O átomo de cloro é muito eletronegativo. Assim, esperamos que um átomo de cloro retire elétrons do anel benzênico e, desse modo, desative-o:



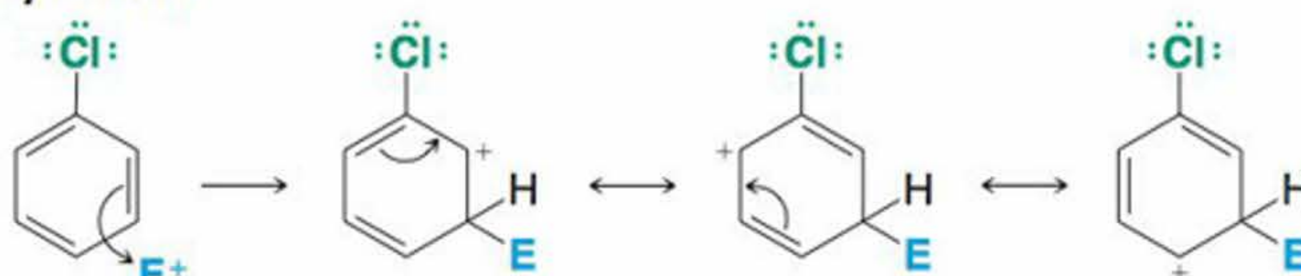
O efeito indutivo do átomo de cloro desativa o anel.

Por outro lado, quando o ataque eletrofílico ocorre, o átomo de cloro estabiliza os íons arênio resultantes dos ataques orto e para em relação ao do ataque meta. O átomo de cloro faz isso da mesma maneira que os grupos amino e hidroxila — ***por doação de um par de elétrons não compartilhado***. Esses elétrons dão origem a estruturas de ressonância relativamente estáveis, contribuindo para os híbridos de ressonância dos íons arênio orto e para substituídos.

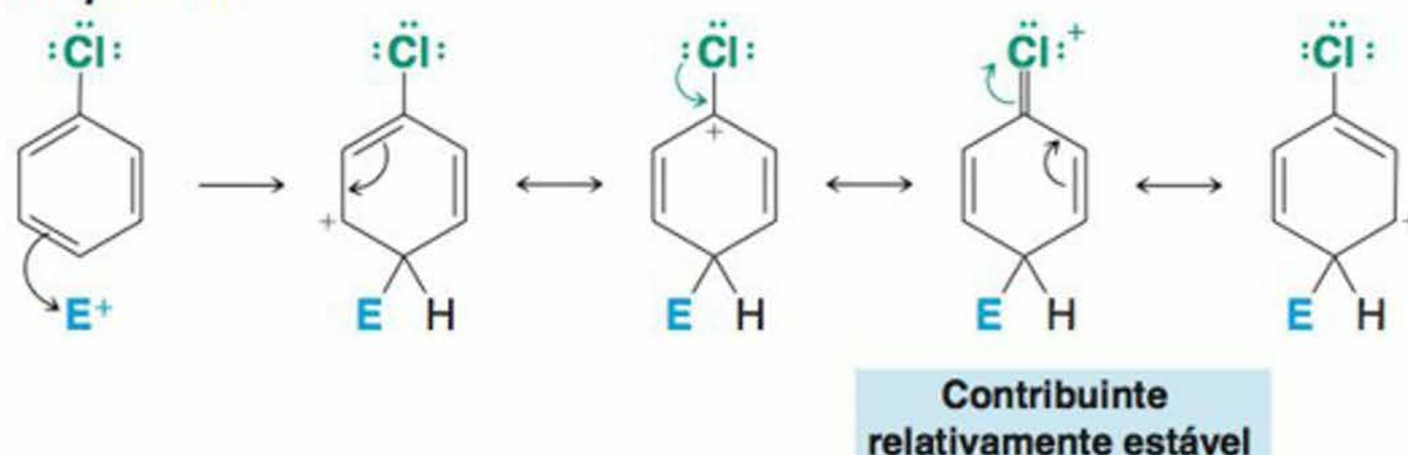
Ataque Orto



Ataque Meta



Ataque Para



O que foi discutido para o clorobenzeno, também é verdade para o bromobenzeno.

Podemos resumir os efeitos indutivo e de ressonância dos substituintes halo da seguinte maneira.

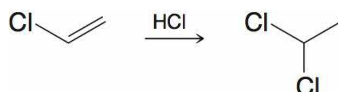
- Devido ao efeito indutivo retirador de elétrons, os grupos halo tornam o anel mais deficiente de elétrons do que o benzeno. Isso faz com que a energia livre de ativação para qualquer reação de substituição eletrofílica aromática seja maior do que para o benzeno e, portanto, os grupos halo são desativadores.
- Devido ao seu efeito doador de elétrons por ressonância, no entanto, os substituintes halo tornam a energia livre de ativação que leva à substituição em orto e para menor do que a energia livre de ativação que leva à substituição em meta. Isso faz com que os substituintes halo sejam orientadores orto–para.

Você pode ter notado uma contradição aparente entre as razões apresentadas para os efeitos incomuns dos halogênios e aquelas anteriormente apresentadas para os grupos amino ou hidroxila. Ou seja, o oxigênio é *mais* eletronegativo do que cloro ou bromo (e, particularmente, o iodo). Mesmo assim, o grupo hidroxila é um grupo ativador, enquanto os halogênios são grupos desativadores. Um explicação disso pode ser obtida se considerarmos as contribuições estabilizadoras relativas feitas para o estado de transição que conduz ao íon arênio pelas estruturas de ressonância envolvendo um grupo $—\ddot{G}$ ($—\ddot{G} = —\ddot{N}H_2$, $—\ddot{O}—H$,

$—\ddot{F}:$, $—\ddot{C}l:$, $—\ddot{B}r:$, $—\ddot{I}:$) que está ligado diretamente ao anel benzênico, no qual, $\ddot{G}$ doa um par de elétrons. Se $—\ddot{G}$ é $—\ddot{O}H$ ou $—\ddot{N}H_2$, essas estruturas de ressonância são devido à sobreposição de um orbital 2*p* do carbono com o do oxigênio ou nitrogênio. Essa sobreposição é favorável porque os átomos são quase do mesmo tamanho. No caso do cloro, porém, a doação de um par de elétrons para o anel benzênico requer a sobreposição de um orbital 2*p* do carbono com um orbital 3*p* do cloro. Essa sobreposição é menos efetiva; o átomo de cloro é muito maior e seu orbital 3*p* está muito mais afastado do núcleo. Com o bromo e o iodo, a sobreposição é menos efetiva ainda. A justificativa para essa explicação pode ser encontrada na observação de que o fluorobenzeno ($G = —\ddot{F}:$) é o halobenzeno mais reativo, apesar da alta eletronegatividade do flúor e o fato de que $—\ddot{F}:$ é o mais forte orientador orto–para dentre os halogênios. No caso do flúor, a doação de um par de elétrons resulta da sobreposição de um orbital 2*p* do flúor com um orbital 2*p* do carbono (como com $—\ddot{N}H_2^-$ e $—\ddot{O}H$). Essa sobreposição é efetiva porque os orbitais do $=C<$ e $—\ddot{F}:$ são do mesmo tamanho relativo.

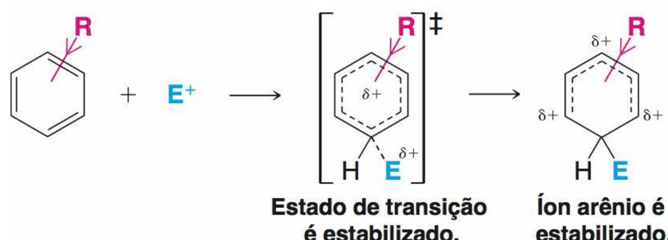
Problema de Revisão 15.10

A adição de cloreto de hidrogênio ao cloroeteno é mais lenta do que ao eteno e o produto é de o 1,1-dicloroetano. Como você pode explicar este resultado usando os efeitos indutivo e de ressonância?



15.11E Orientação Orto–Para e Reatividade de Alquilbenzenos

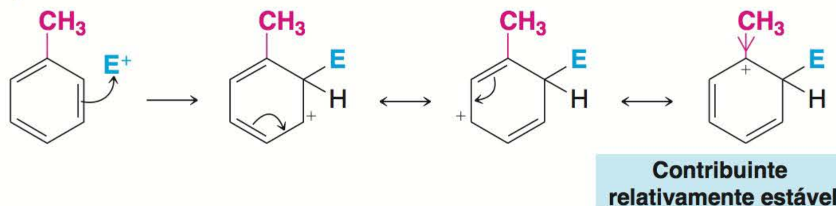
Os grupos alquila são melhores doadores de elétrons do que o hidrogênio. Devido a isso, eles podem ativar um anel benzênico frente à reação de substituição eletrofílica, estabilizando o estado de transição que conduz ao íon arênio:



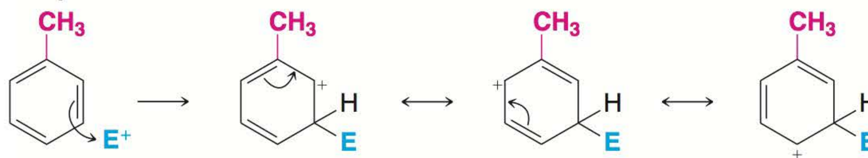
Para um alquilbenzeno, a energia livre de ativação da etapa que conduz ao íon arênio (mostrada há pouco) é menor do que para o benzeno e, consequentemente, os alquilbenzenos reagem mais rapidamente.

Os grupos alquila são orientadores orto–para. Também podemos justificar esse comportamento com base na capacidade dos grupos alquila em doarem elétrons — um efeito que é particularmente importante quando o grupo alquila está ligado diretamente a um carbono que possui uma carga positiva. (Reveja a capacidade dos grupos alquila para estabilizar carbocátions que discutimos na Seção 6.11 e na Fig. 6.8.)

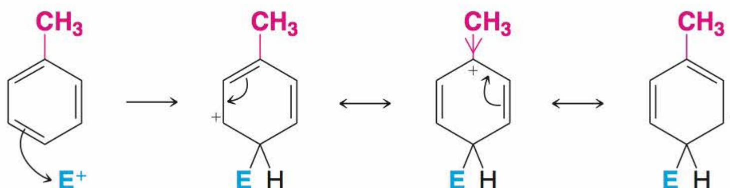
Se, por exemplo, escrevemos as estruturas de ressonância para os íons arênio formados quando o tolueno sofre substituição eletrofílica, obtemos os resultados mostrados a seguir:



Ataque Meta



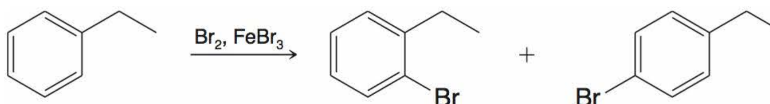
Ataque Para



No ataque em orto e no ataque em para, podemos escrever estruturas de ressonância onde o grupo metila está ligado diretamente ao carbono do anel (esse carbono está carregado positivamente). Estas estruturas são relativamente mais *estáveis* do que as demais porque nelas a influência estabilizadora do grupo metila (por efeito indutivo doador de elétrons) é mais eficaz. Essas estruturas, portanto, fazem uma grande contribuição (estabilizadora) para o híbrido global dos íons arênio orto e para substituídos. Nenhuma estrutura relativamente estável contribui para o híbrido do íon arênio meta substituído e, como consequência, ele é menos estável do que os íons arênio substituídos em orto ou para. Como os íons arênio substituídos em orto e para são mais estáveis, os estados de transição que conduzem a eles têm menor energia e as substituições orto e para ocorrem mais rapidamente.

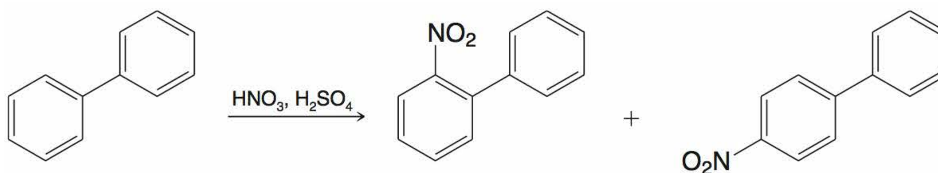
Problema de Revisão 15.11

Escreva as estruturas de ressonância para os íons arênio formados quando o etilbenzeno reage com um íon Br^+ (formado a partir de $Br_2/FeBr_3$), formando os produtos orto e para vistos a seguir.



Problema de Revisão 15.12

Proponha um mecanismo para a reação vista a seguir e explique por que ela ocorre mais rapidamente do que a nitração do benzeno.



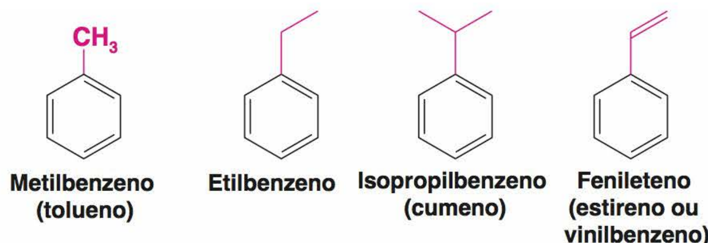
15.11F Resumo dos Efeitos dos Substituintes na Orientação e na Reatividade

Com um entendimento teórico agora em mãos sobre os efeitos de substituintes na orientação e reatividade, remetemos você de volta à Tabela 15.2 para um resumo dos grupos específicos e seus efeitos.

15.12 Reações da Cadeia Lateral de Alquilbenzenos

Hidrocarbonetos que consistem em grupos alifáticos e aromáticos são conhecidos também como **arenos**. Tolueno, etilbenzeno e isopropilbenzeno são **alquilbenzenos**:





O fenileteno, conhecido como estireno, é um exemplo de **alquilbenzeno**. A subunidade alifática desses compostos é normalmente chamada de **cadeia lateral**.



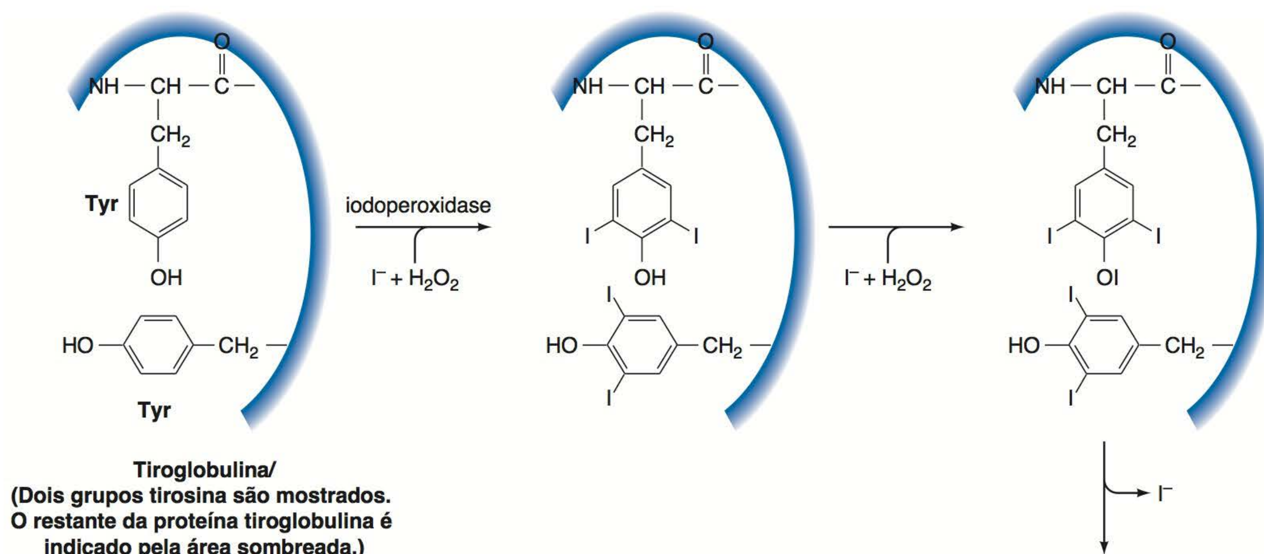
A QUÍMICA DE ...

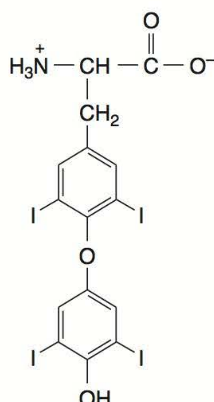
Incorporação de Iodo na Biossíntese da Tiroxina

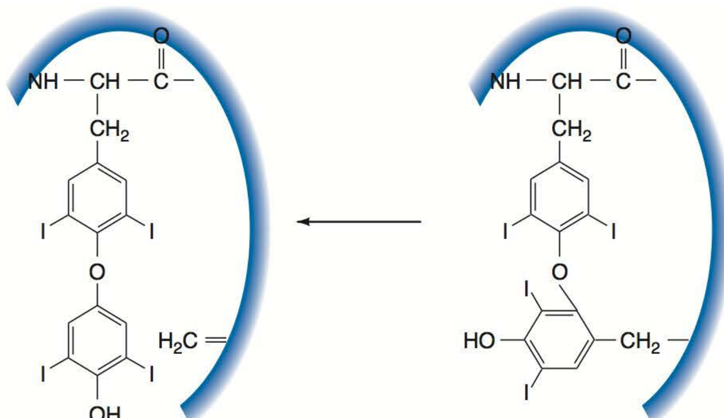
A biossíntese da tiroxina envolve a introdução de átomos de iodo em unidades de tirosina da tiroglobulina. Esse processo ocorre através de uma versão bioquímica da reação de substituição eletrofílica aromática. A enzima iodoperoxidase catalisa a reação entre ânions iodeto e peróxido de hidrogênio, gerando uma forma eletrofílica de iodo (presumivelmente, uma espécie como I–OH). Um ataque nucleofílico do anel aromático da tirosina sobre o iodo eletrofílico leva à incorporação de iodo nas posições 3 e 5 dos anéis tirosina da tiroglobulina. Essas são as posições orto ao grupo hidroxila do fenol, exatamente onde seria esperado ocorrer uma substituição eletrofílica aromática na tirosina. (A substituição para ao grupo hidroxila não pode ocorrer na tirosina porque essa posição está bloqueada e uma substituição orto ao grupo alquila é menos favorecida do que a orto à hidroxila.) O iodo eletrofílico também está envolvido no acoplamento de duas unidades de tirosina necessárias para completar a biossíntese da tiroxina.

A reação de substituição eletrofílica aromática também desempenha um papel importante na síntese de laboratório da tiroxina realizada por C. Harington e G. Barger, em 1927. Essa síntese ajudou a comprovar a estrutura deste importante hormônio pela comparação do material sintético com a tiroxina natural. Harington e Barger utilizaram substituição eletrofílica aromática para introduzir os átomos de iodo nas posições orto em relação à hidroxila fenólica da tiroxina. Entretanto, eles usaram uma reação diferente para introduzir os átomos de iodo no outro anel da tiroxina (substituição nucleofílica aromática, uma reação que será estudada no Capítulo 21).

(Essa figura foi adaptada com permissão de John Wiley & Sons, Inc. a partir de Voet, D. and Voet, J. G., *Biochemistry*, 2nd edition. © 1995 Voet D. and Voet, J. G.)







Biossíntese da tiroxina na glândula tireoide por iodação, rearranjo e hidrólise (proteólise) de resíduos Tyr da tiroglobulina. O I^- (relativamente escasso) é ativamente sequestrado pela glândula tireoide.

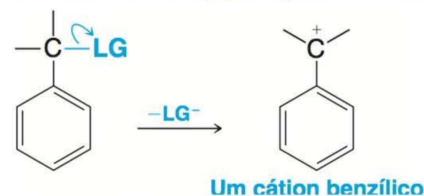
15.12A Radicais e Cátions Benzílicos

A retirada de um átomo de hidrogênio do grupo metila do metilbenzeno (tolueno) produz uma espécie denominada **radical benzila**:

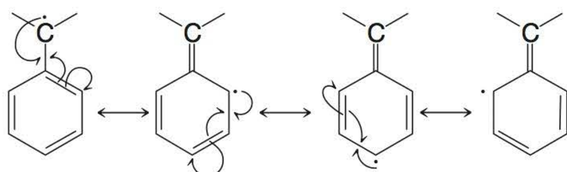


O termo radical benzila é usado como um nome específico para o radical produzido nessa reação. O termo geral **radical benzílico** se aplica a todos os radicais que têm um elétron desemparelhado no átomo de carbono sp^3 da cadeia lateral que está diretamente ligado ao anel benzênico. Os átomos de hidrogênio ligados ao carbono benzílico são chamados de **átomos de hidrogênio benzílicos**. Um grupo ligado a uma posição benzílica é denominado **substituinte benzílico**.

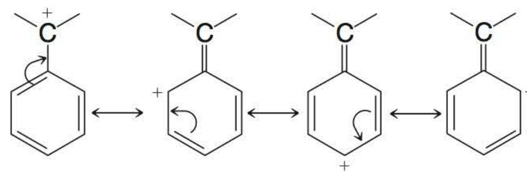
A saída de um grupo abandonador (LG) com o par de elétrons da ligação a partir de uma posição benzílica produz um **cátion benzílico**:



Radicais e cátions benzílicos são *sistemas insaturados conjugados* e *ambos são anomalamente estáveis*. Eles têm, aproximadamente, a mesma estabilidade que os radicais e cátions alílicos. Essa excepcional estabilidade dos radicais e cátions benzílicos pode ser explicada pela teoria da ressonância. No caso de cada espécie, podem ser escritas estruturas de ressonância onde o elétron desemparelhado (no caso do radical) ou a carga positiva (no caso do cátion) ficam localizados em um carbono orto ou para do anel (veja as estruturas a seguir). Assim, a ressonância deslocaliza o elétron desemparelhado ou a carga positiva e essa deslocalização torna o radical ou cátion altamente estabilizado.



Radicais benzílicos são estabilizados por ressonância.



Cátions benzílicos são estabilizados por ressonância.

Estruturas calculadas para o radical benzila e o cátion benzila são apresentadas na Fig. 15.6. Essas estruturas mostram a presença nos seus átomos de carbono orto e para da densidade do elétron desemparelhado no radical e da carga positiva no cátion, consistente com as estruturas de ressonância anteriores.

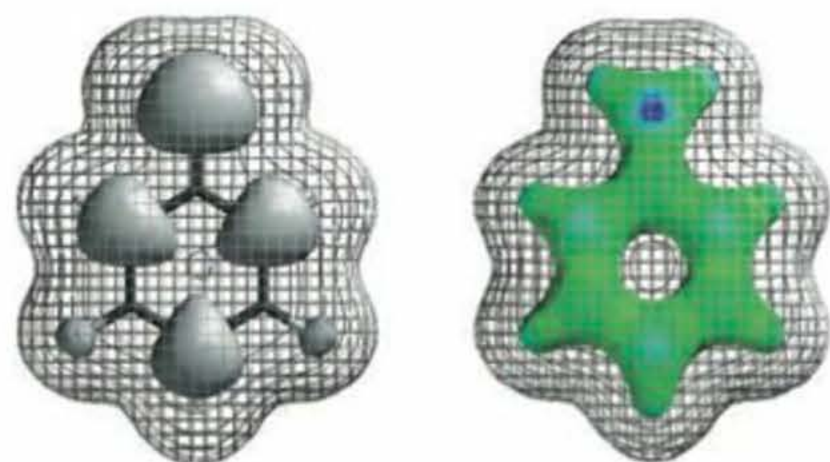


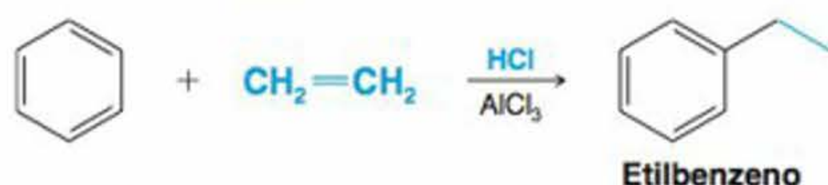
Figura 15.6 Os lóbulos cinza na estrutura calculada para o radical benzila (*à esquerda*) mostram a localização da densidade do elétron desemparelhado. Esse modelo indica que o elétron desemparelhado reside, principalmente, no carbono benzílico e nos carbonos orto e para, o que é consistente com o modelo de ressonância para o radical benzílico discutido anteriormente. O mapa de potencial eletrostático calculado para os elétrons ligantes no cátion benzila (*à direita*) indica que a carga positiva (regiões em azul) reside, principalmente, no carbono benzílico e nos carbonos orto e para, o que é consistente com o modelo de ressonância para o cátion benzílico. A superfície de van der Waals de ambas as estruturas é representada pela malha.



A QUÍMICA DE ...

Síntese Industrial de Estireno

O estireno é um dos produtos químicos industriais mais importantes — mais de 5 milhões de toneladas são produzidas a cada ano. O etilbenzeno, matéria-prima para uma das sínteses comerciais em larga escala do estireno, é produzido por alquilação de Friedel–Crafts do benzeno:



Em seguida, o etilbenzeno é desidrogenado na presença de um catalisador (óxido de zinco ou óxido de cromo) para produzir o estireno.



A maior parte do estireno é polimerizada (Tópico Especial A no site da LTC Editora) produzindo o plástico comum, o poliestireno:

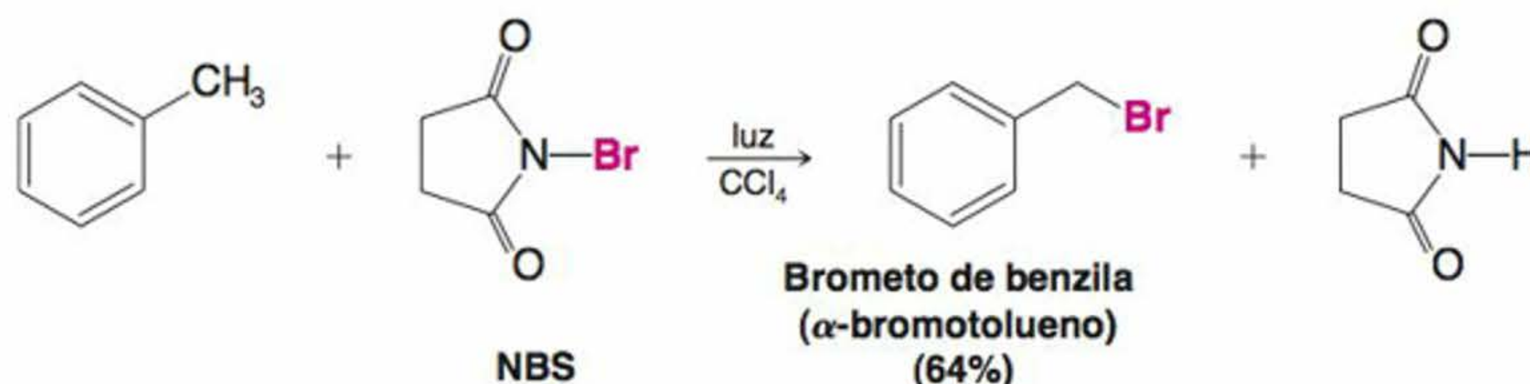


15.12B Halogenação da Cadeia Lateral: Radicais Benzílicos

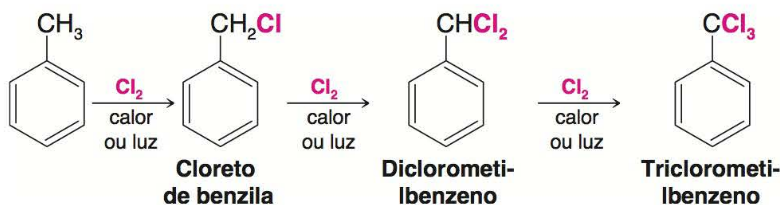
Como foi visto, é possível substituir os átomos de hidrogênio no *anel* do tolueno e de outros compostos alquilaromáticos por bromo e cloro usando reações de susbtituição eletrofílica aromática. Cloro e bromo também podem substituir os átomos de hidrogênio que estão em um *carbono benzílico*, tal como o grupo metila do tolueno.

- A halogenação benzílica é realizada ***na ausência de ácidos de Lewis* e sob condições que favorecem a formação de radicais**.

Por exemplo, quando o tolueno reage com a *N*-bromosuccinamida (NBS), na presença de luz, o produto principal é o brometo de benzila. A *N*-bromosuccinamida fornece uma baixa concentração de Br_2 e a reação é análoga à da bromação alílica que foi estudada na Seção 13.2B.



A cloração da cadeia lateral do tolueno ocorre em fase gasosa a 400-600°C ou na presença de luz UV. Quando um excesso de cloro é utilizado, podem ocorrer clorações múltiplas da cadeia lateral:



Estas halogenações ocorrem pelo mesmo mecanismo radicalar visto para os alcanos na Seção 10.4. Os halogênios sofrem dissociação, produzindo átomos de halogênio e, em seguida, os átomos de halogênio iniciam reações em cadeia pela retirada de átomos de hidrogênio do grupo metila.

Halogenações benzílicas são semelhantes às halogenações alílicas (Seção 13.2) na medida em que elas envolvem a formação de *radicais anomalamente estáveis* (Seção 15.12A).

- Radicais alílicos e benzílicos são mais estáveis do que os radicais terciários.

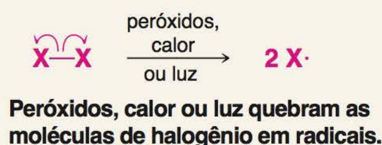


UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Halogenação Benzílica

Início da Cadeia

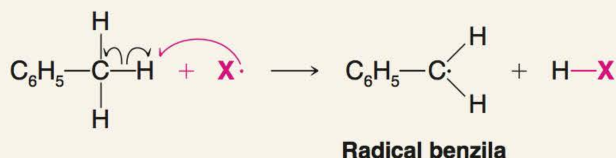
Etapa 1



Peróxidos, calor ou luz quebram as moléculas de halogênio em radicais.

Propagação da Cadeia

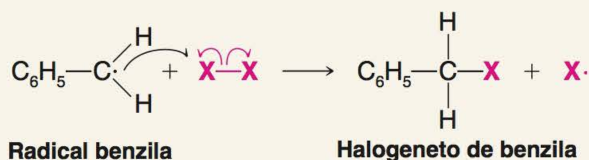
Etapa 2



Radical benzila

Um radical halogênio retira um átomo de hidrogênio benzílico, formando um radical benzílico e uma molécula do haleto de hidrogênio.

Etapa 3

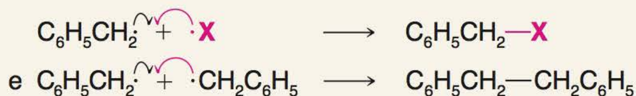


Radical benzila **Halogeneto de benzila**

O radical benzílico reage com uma molécula de halogênio para formar o halogeneto benzílico e um radical halogênio que propaga a cadeia.

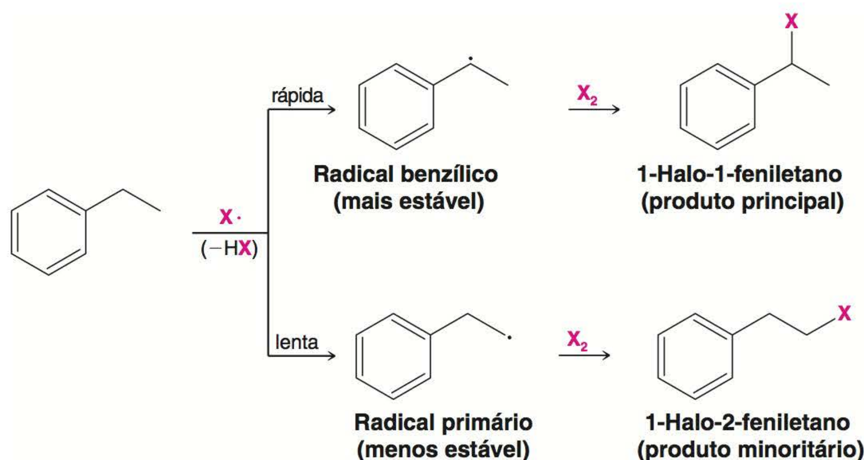
Término da cadeia

Etapa 4



Várias reações de acoplamento radical finalizam a cadeia.

A maior estabilidade dos radicais benzílicos torna compreensível o fato de que quando o etilbenzeno é halogenado, o produto principal é o 1-halo-1-feniletano. O radical benzílico é formado muito mais rapidamente do que o radical primário:



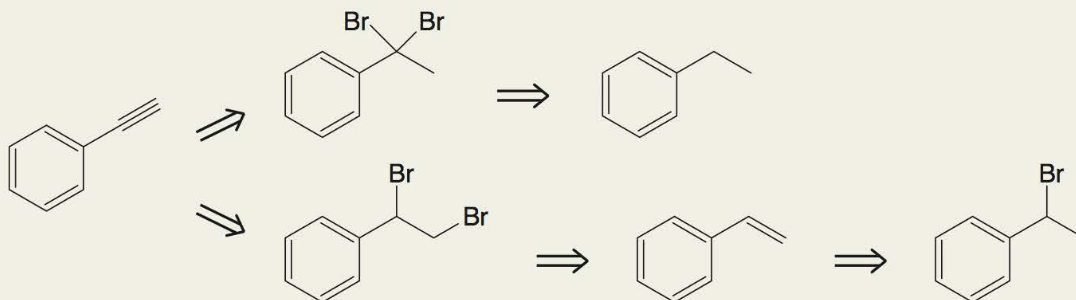
Problema de Revisão 15.13

Quando o propilbenzeno reage com cloro na presença de radiação UV, o produto principal é o 1-cloro-1-fenilpropano. Os produtos 2-cloro-1-fenilpropano e 3-cloro-1-fenilpropano são minoritários. Escreva a estrutura do radical que conduz a cada produto e explique por que o 1-cloro-1-fenilpropano é o produto principal.

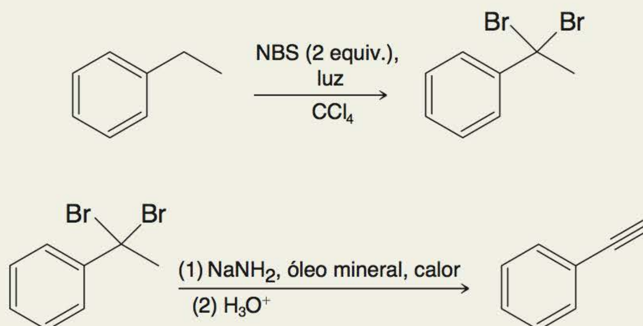
Problema Resolvido 15.5

ILUSTRANDO UMA SÍNTESE EM MÚLTIPLAS ETAPAS Mostre como o fenilacetileno ($C_6H_5C{\equiv}CH$) poderia ser sintetizado a partir do etilbenzeno (feniletano). Comece escrevendo uma análise retrossintética e, em seguida, escreva as reações necessárias para a síntese.

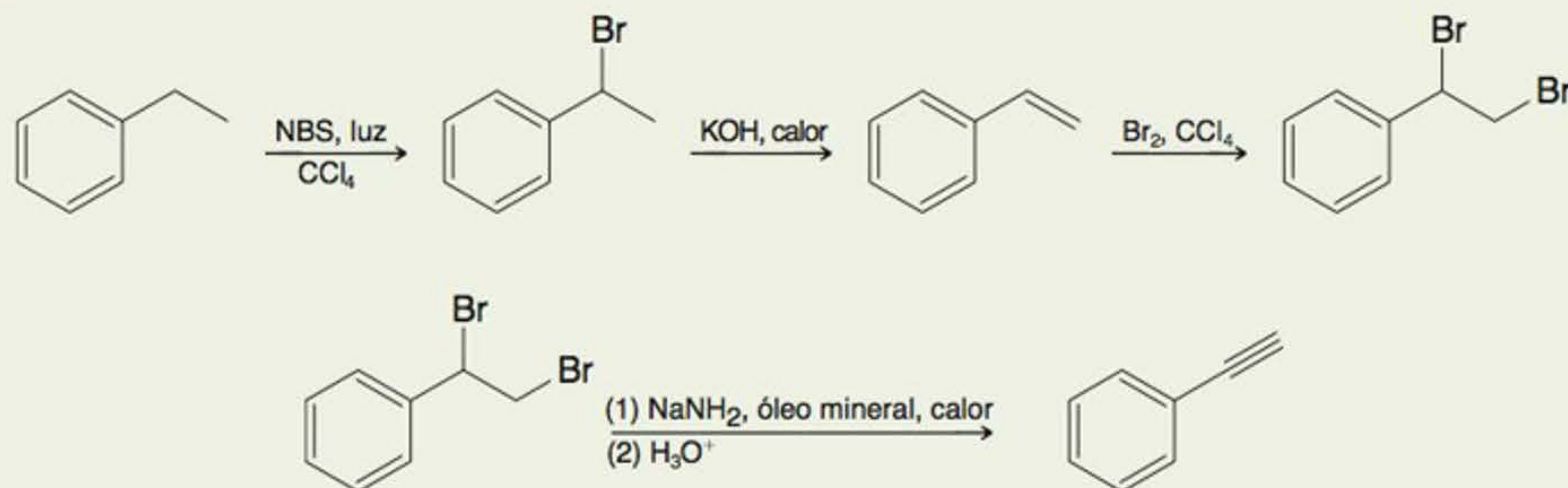
RESPOSTA Trabalhando de trás para frente, isto é, empregando uma *análise retrossintética*, podemos imaginar duas sínteses para o fenilacetileno. Podemos fazer o fenilacetileno por desidroalogenação do 1,1-dibromo-1-feniletano, que poderia ter sido preparado pela reação do etilbenzeno (feniletano) com 2 mol de NBS. Alternativamente, podemos preparar o fenilacetileno a partir do 1,2-dibromo-1-feniletano, que poderia ser preparado a partir do estireno (fenileteno). O estireno pode ser obtido a partir do 1-bromo-1-feniletano, que pode ser preparado a partir do etilbenzeno.



A seguir são mostradas as reações sintéticas que necessitamos para as duas análises retrossintéticas anteriores:



ou

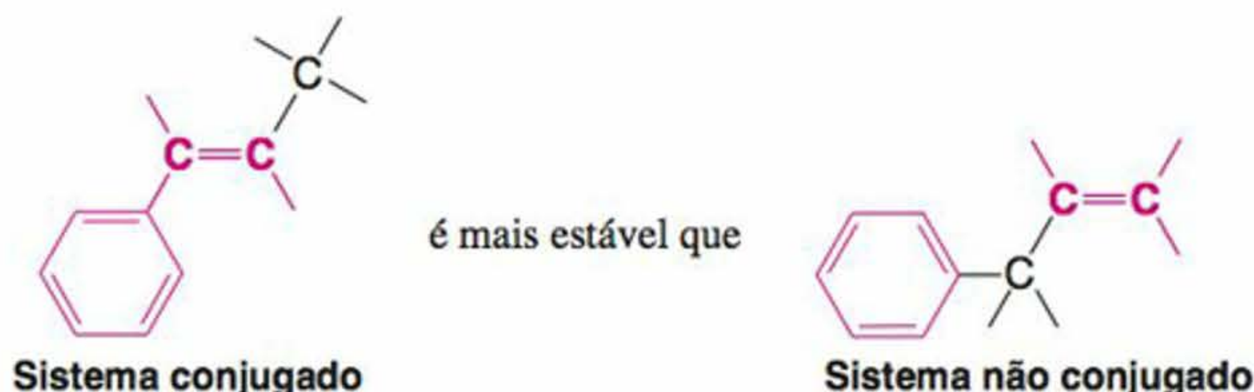


Problema de Revisão 15.14 Mostre como os seguintes compostos podem ser sintetizados a partir do fenilacetileno ($C_6H_5C{\equiv}CH$): (**a**) 1-fenilpropino, (**b**) 1-fenil-1-butino, (**c**) (*Z*)-1-fenilpropeno e (**d**) (*E*)-1-fenilpropeno. Comece cada síntese escrevendo uma análise retrossintética.

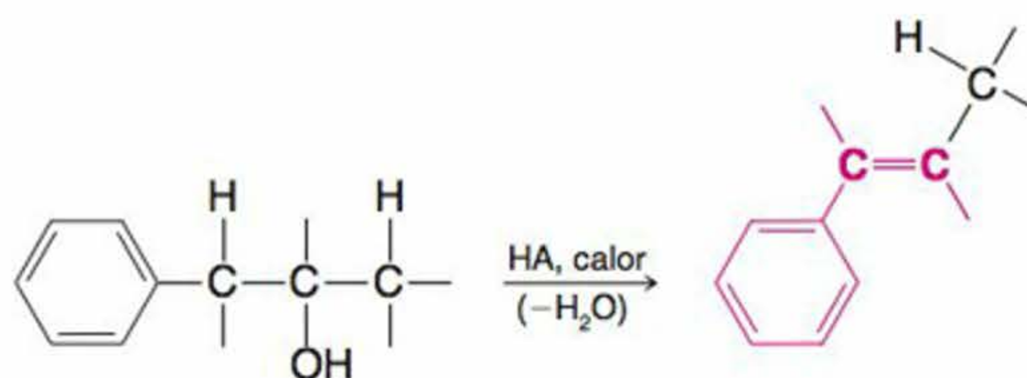
15.13 *Alquenilbenzenos*

15.13A Estabilidade dos Alquenilbenzenos Conjugados

- Os alquenilbenzenos que têm a sua ligação dupla da cadeia lateral conjugada com o anel benzênico são mais estáveis do que aqueles que não têm:



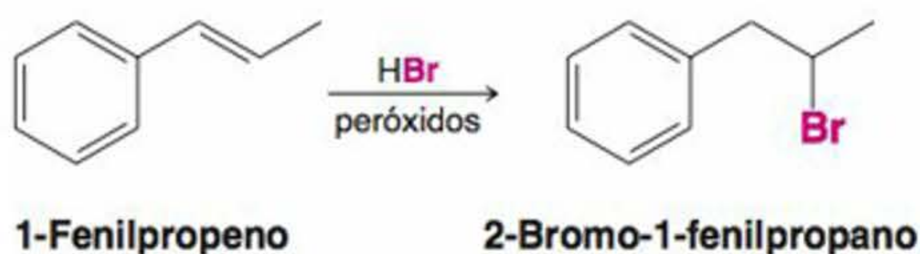
Parte das evidências para isso vem das reações de desidratação de álcoois catalisadas por ácido, que produzem o alqueno mais estável (Seção 7.8A). Por exemplo, a desidratação de um álcool, como é visto a seguir, produz exclusivamente o sistema conjugado:



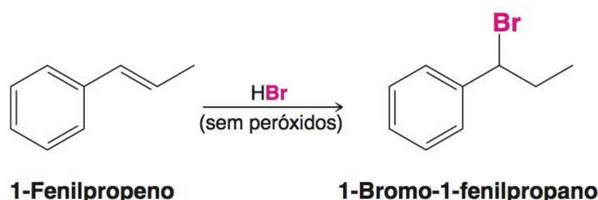
Como a conjugação sempre reduz a energia de um sistema insaturado por permitir a deslocalização dos elétrons π, esse comportamento é exatamente o que esperaríamos.

15.13B Adições à Ligação Dupla de Alquenilbenzenos

Na presença de peróxidos, a adição de brometo de hidrogênio à ligação dupla do 1-fenilpropeno forma o 2-bromo-1-fenilpropano como produto principal:







A adição de brometo de hidrogênio ao 1-fenilpropeno ocorre via um radical benzílico na presença de peróxidos e via um cátion benzílico na ausência de peróxidos (veja o Problema de Revisão 15.15 e a Seção 10.9).

Problema de Revisão 15.15

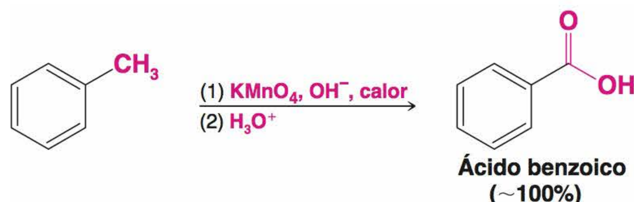
Escreva mecanismos para as reações de adição de HBr ao 1-fenilpropeno (**a**) na presença de peróxidos e (**b**) na ausência de peróxidos. Em cada caso, considere a regioquímica da adição (ou seja, explique por que o produto principal é 2-bromo-1-fenilpropano na presença de peróxidos e por que é l-bromo-l-fenilpropano na ausência de peróxidos).

Problema de Revisão 15.16

(**a**) Que produto você esperaria que fosse o produto principal quando o 1-fenilpropeno reage com HCl? (**b**) Que produto você esperaria quando ele é submetido à reação de oximercuração–desmercuração?

15.13C Oxidação da Cadeia Lateral

Agentes oxidantes fortes oxidam o tolueno a ácido benzoico. A oxidação pode ser realizada pela ação do permanganato de potássio alcalino a quente. Este método produz ácido benzoico com rendimento quase quantitativo:



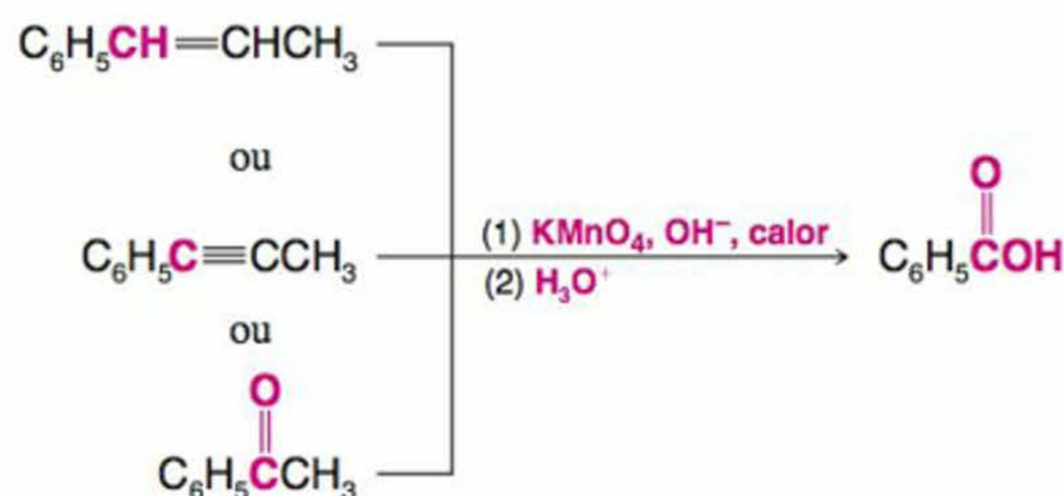
Uma característica importante da reação de oxidação de cadeias laterais é que a oxidação ocorre, inicialmente, no carbono benzílico.

- Na prática, alquilbenzenos com grupos alquila maiores do que metila são degradados a ácido benzoico:



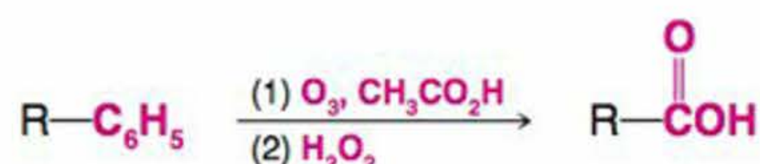
Oxidações da cadeia lateral são similares às halogenações benzílicas, porque na primeira etapa o agente oxidante retira um hidrogênio benzílico. Uma vez que a oxidação é iniciada no carbono benzílico, ela continua naquele sítio. Finalmente, o agente oxidante oxida o carbono benzílico a um grupo carboxila e, no processo, ele se separa dos átomos de carbono restantes da cadeia lateral. (*terc*-Butilbenzeno é resistente à oxidação da cadeia lateral. Por quê?)

- Oxidações da cadeia lateral não estão restritas a grupos alquila. Grupos alquenila, alquinila e acila também são oxidados por permanganato de potássio alcalino a quente.



15.13D Oxidação do Anel Benzênico

O carbono do anel benzênico ligado a um grupo alquila pode ser convertido em um grupo carboxila por ozonólise, seguida por tratamento com peróxido de hidrogênio.

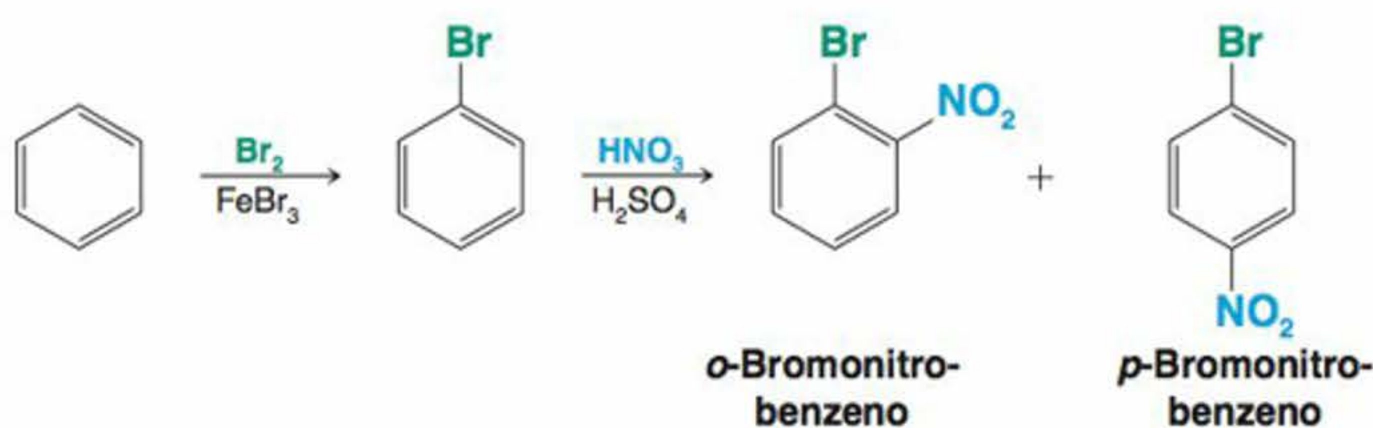


15.14 Aplicações na Síntese Orgânica

As reações de substituição de anéis aromáticos e as reações das cadeias laterais de alquil e alquenilbenzenos, quando consideradas em conjunto, oferecem um poderoso conjunto de reações para a síntese orgânica. Utilizando essas reações habilmente é possível sintetizar diversos derivados do benzeno.

- Parte da habilidade no planejamento de uma síntese é decidir em que ordem realizar as reações.

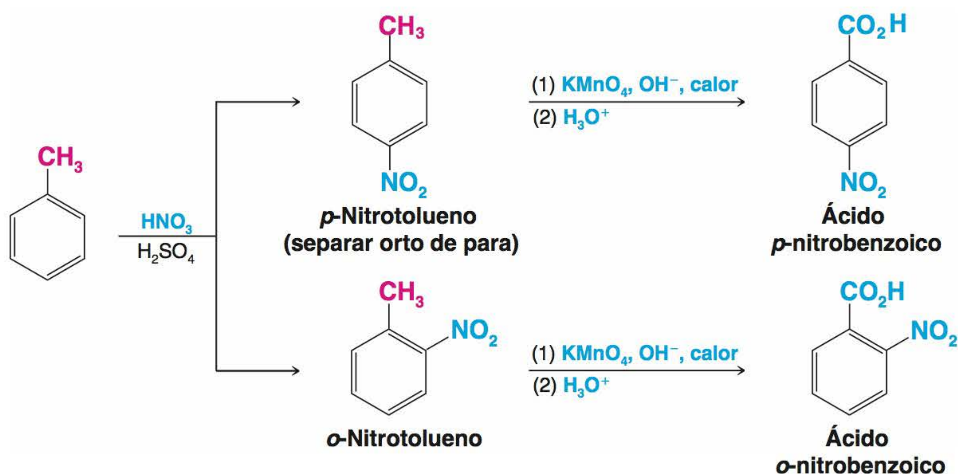
Vamos supor, por exemplo, que queremos sintetisar o *o*-bromonitrobenzeno. Podemos ver muito rapidamente que devemos introduzir primeiro o bromo no anel, pois ele é um orientador orto–para:



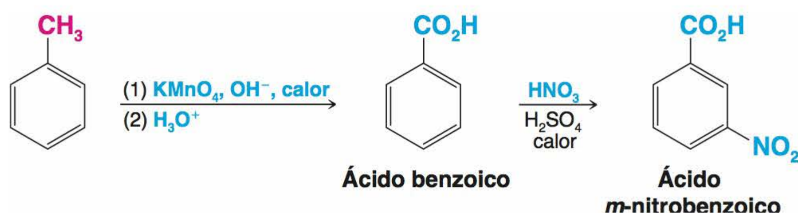
Os produtos *orto* e *para* podem ser separados por vários métodos, porque eles têm propriedades físicas diferentes. Entretanto, caso o grupo nitro tivesse sido introduzido primeiro, o produto principal obtido seria o *m*-bromonitrobenzeno.

Outros exemplos, em que a escolha da ordem correta das reações é importante, são as sínteses dos ácidos *orto*, *meta* e *para*nitrobenzoicos. Como o grupo metila do tolueno é um grupo doador de elétrons (mostrado em vermelho a seguir), é possível sintetizar os ácidos *orto* e *para*nitrobenzoicos por nitração do tolueno, separando os *orto* e *para*nitrotoluenos e depois oxidando os grupos metila a grupos carboxila:





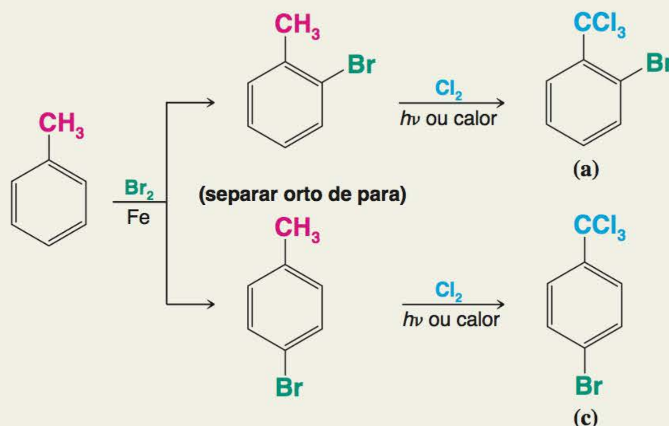
Podemos sintetizar o ácido *m*-nitrobenzoico invertendo a ordem das reações. Oxidamos o grupo metila a um ácido carboxílico e depois usamos a carboxila como um grupo retirador de elétrons (mostrado em azul) para orientar a nitração para a posição meta.



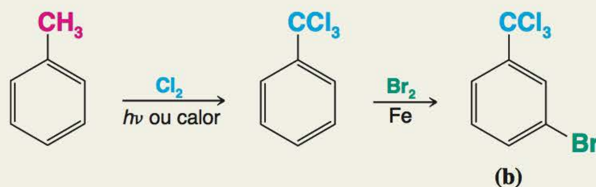
Problema Resolvido 15.6

Começando com o tolueno, proponha uma síntese para (**a**) 1-bromo-2-triclorometilbenzeno, (**b**) 1-bromo-3-triclorometilbenzeno e (**c**) 1-bromo-4-triclorometilbenzeno.

RESPOSTA Os compostos (**a**) e (**c**) podem ser obtidos por bromação do anel do tolueno, seguida de cloração da cadeia lateral, usando três equivalentes molares de cloro:

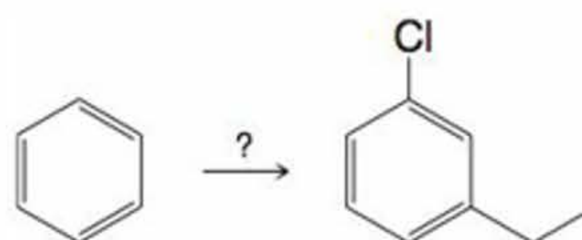


Para fazer o composto (**b**), invertemos a ordem das reações. Ao converter primeiro a cadeia lateral no grupo $-CCl_3$, criamos um orientador meta que faz com que o bromo entre na posição desejada:



Problema de Revisão 15.17

Suponha que você precise sintetizar o *m*-cloroetilbenzeno a partir do benzeno.



Você poderia começar pela cloração do benzeno e depois seguir com uma reação de alquilação de Friedel–Crafts com cloroetano e $AlCl_3$ ou você poderia começar com um alquilação de Friedel–Crafts, seguida de cloração. Entretanto, nenhuma das duas abordagens vai conduzir ao produto desejado.

(a) Por que nenhum dos dois métodos forma o produto desejado?

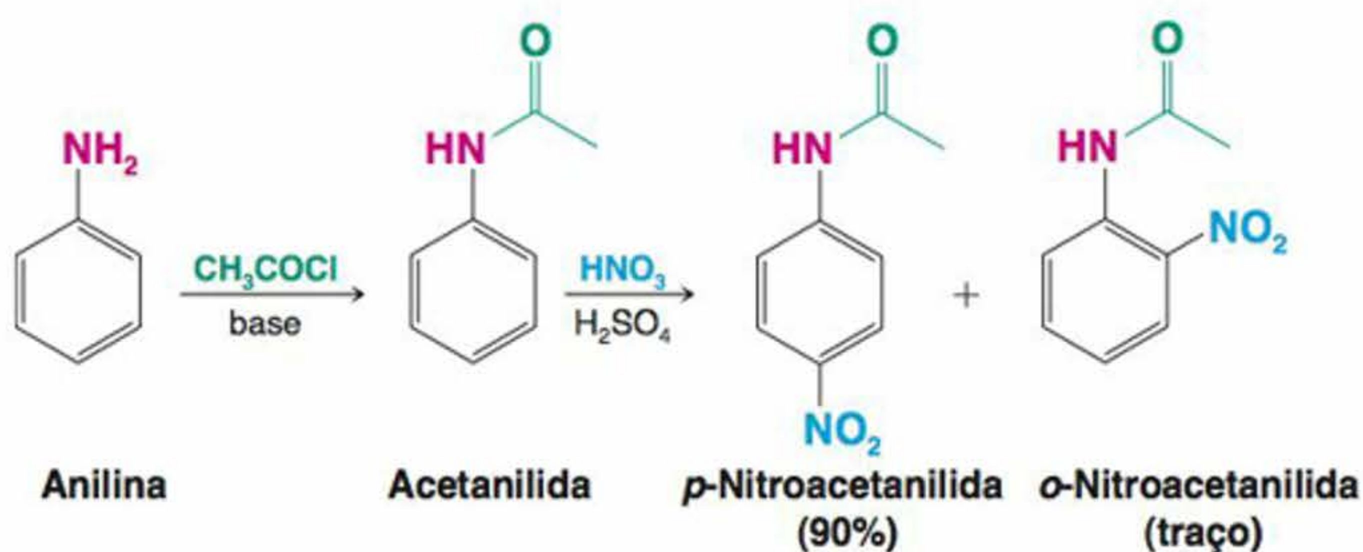
(b) Existe um método de três etapas que irá funcionar se as etapas forem feitas na ordem correta. Qual é esse método?

15.14A Uso de Grupos de Proteção e Bloqueadores

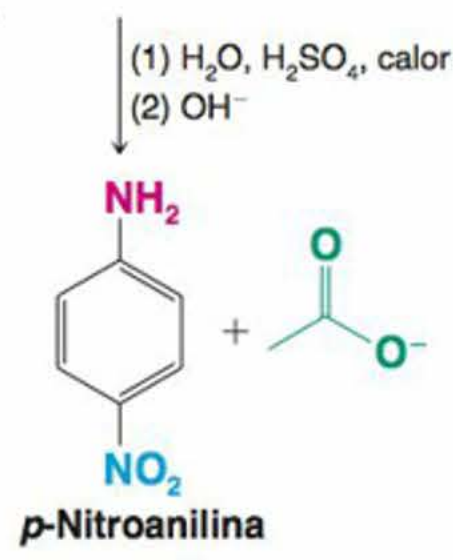
- Grupos ativadores muito fortes, tais como os grupos amino e hidroxila, podem tornar o anel benzênico tão reativo que podem ocorrer reações indesejáveis.

Alguns reagentes utilizados nas reações de substituição eletrofílica, como o ácido nítrico, também são fortes *agentes oxidantes*. Ambos, eletrófilos e agentes oxidantes, têm afinidade por elétrons. Assim, os grupos amino e hidroxila não só ativam o anel para a reação de substituição eletrofílica, mas também o ativam para reações de oxidação. Por exemplo, a nitração da anilina resulta em considerável destruição do anel benzênico, porque ele é oxidado pelo ácido nítrico. A nitração direta da anilina, consequentemente, não é um método satisfatório para a preparação da *o*- e *p*-nitroanilina.

Tratar anilina com cloreto de acetila, CH_3COCl, ou anidrido acético, $(CH_3CO)_2O$, converte o grupo amino da anilina numa amida (especificamente num grupo acetamido, $—NHCOCH_3$), formando acetanilida. Como o grupo amida é apenas moderadamente ativador, ele não torna o anel altamente suscetível à oxidação durante a nitração (veja o Problema de Revisão 15.9). Assim, com o grupo amino da anilina bloqueado protegido na acetanilida, é possível fazer a nitração direta:



Essa etapa remove o grupo $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}—$ substituindo-o por um —H.

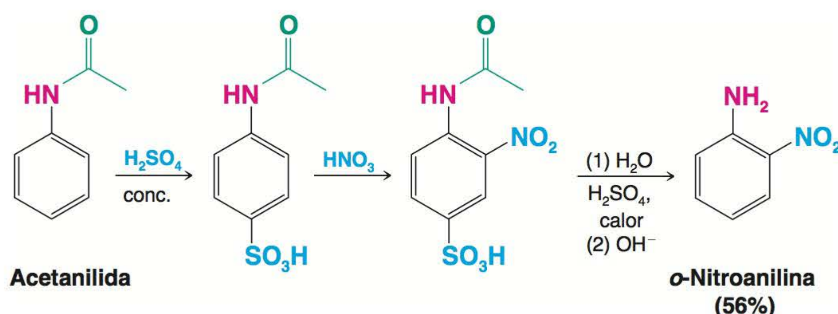




A nitração da acetanilida forma a *p*-nitroacetanilida com excelente rendimento e apenas pequena quantidade do isômero *orto*. A hidrólise ácida da *p*-nitroacetanilida (Seção 18.8F) remove o grupo acetila, formando a *p*-nitroanilina, também com bom rendimento.

Admita, no entanto, que necessitamos obter a *o*-nitroanilina. Evidentemente, a síntese que acabamos de descrever não seria um método satisfatório, pois apenas uma pequena quantidade de *o*-nitroacetanilida é obtida na reação de nitração. (O grupo acetamido, em muitas reações, é um orientador quase que exclusivo para a posição para. Por exemplo, a bromação da acetanilida produz quase que exclusivamente a *p*-bromoacetanilida.)

Contudo, podemos sintetizar a *o*-nitroanilina através das seguintes reações:

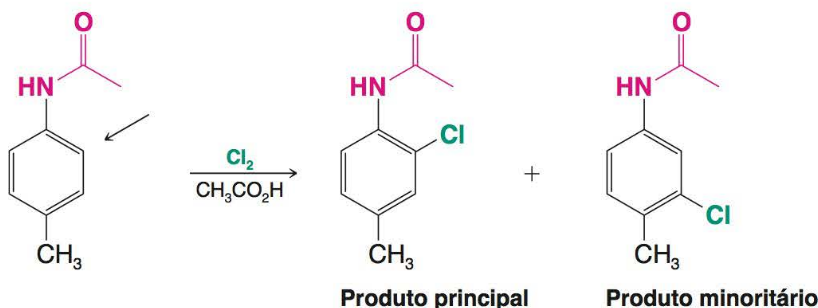


Aqui, vemos como um grupo ácido sulfônico pode ser usado como um "grupo bloqueador". Podemos remover o grupo ácido sulfônico por dessulfonação numa fase posterior. Nesse exemplo, o reagente utilizado para a dessulfonação (H_2SO_4 diluído) também remove convenientemente o grupo acetila que utilizamos para "proteger" o anel benzênico da oxidação pelo ácido nítrico.

15.14B Orientação em Benzeno Dissubstituído

- Quando dois grupos diferentes estão presentes no anel benzênico, o grupo ativador mais forte (Tabela 15.2) determina, em geral, o resultado da reação.

Vamos considerar, por exemplo, a orientação da substituição eletrofílica da *p*-metilacetanilida. O grupo amida é um ativador muito mais forte do que a metila. O exemplo a seguir mostra que o grupo amida determina o resultado da reação. A substituição ocorre, principalmente, na posição orto ao grupo amida:

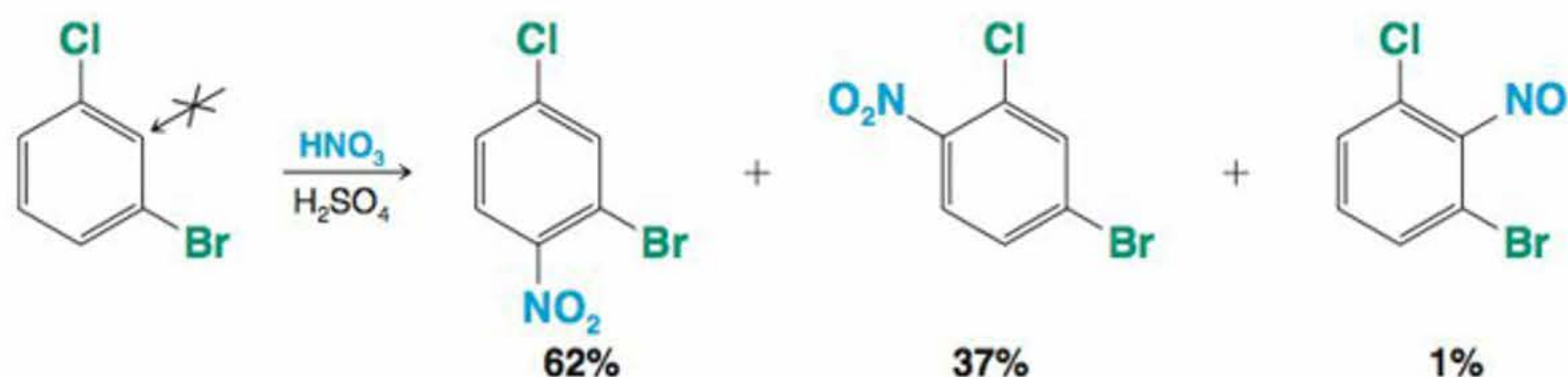


- Um orientador orto–para tem precedência sobre um orientador meta na determinação da posição de substituição porque todos os grupos orientadores orto–para são ativadores (exceto os halogênios, que são desativadores), enquanto os orientadores meta são desativadores.

Efeitos estéricos também são importantes em substituições aromáticas.

- Substituição não ocorre em uma extensão apreciável entre substituintes meta se outra posição está disponível.

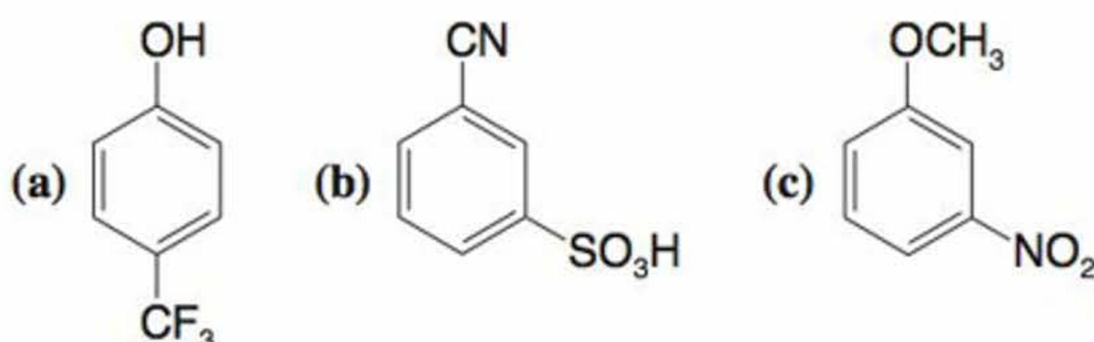
Um bom exemplo desse efeito pode ser visto na nitração do *m*-bromoclorobenzeno:



Apenas 1% do produto mononitrado tem o grupo nitro entre bromo e cloro.

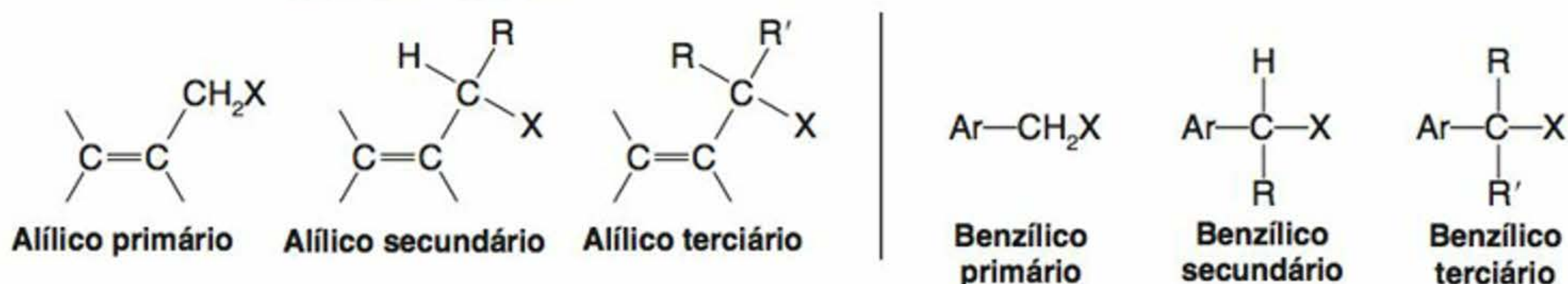
Problema de Revisão 15.18

Preveja o produto (ou produtos) principal da reação de nitração de cada um dos seguintes compostos:



15.15 *Halogenetos Alílicos e Benzílicos em Reações de Substituição Nucleofílica*

Halogenetos alílicos e benzílicos podem ser classificados da mesma forma que os demais halogenetos orgânicos:



Todos esses compostos podem sofrer reações de substituição nucleofílica. No entanto, assim como outros halogenetos terciários (Seção 6.13A), os halogenetos alílicos e benzílicos terciários também não reagem via mecanismo S_N2 devido ao impedimento estérico provocado pela presença de três grupos volumosos no carbono ligado ao halogênio. Eles reagem com nucleófilos apenas por um mecanismo S_N1.

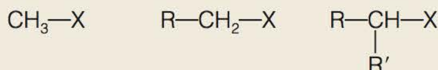
Halogenetos alílicos e benzílicos primários e secundários podem reagir por ambos os mecanismos, S_N2 ou S_N1, em meio neutro com solventes comuns. Seria esperado que estes halogenetos reagissem através de um mecanismo S_N2 porque eles são estruturalmente similares aos halogenetos de alquila primários e secundários. (A presença de apenas um ou dois grupos ligados ao carbono ligado ao halogênio não impede um ataque S_N2.) Entretanto, halogenetos alílicos e benzílicos primários e secundários também podem reagir através de um mecanismo S_N1, porque eles podem formar **carbocátions alílicos** e **carbocátions benzílicos** relativamente estáveis e, nesse sentido, eles diferem dos halogenetos de alquila primários e secundários.*

- De modo geral, podemos resumir o efeito da estrutura sobre a reatividade dos halogenetos de alquila, alílicos e benzílicos como mostrado na Tabela 15.3.

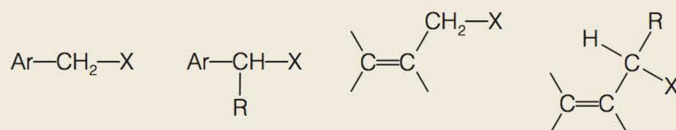
*Há alguma controvérsia se halogenetos de alquila secundários reagem, em extensão apreciável, via mecanismo S_N1 em meio neutro com solventes comuns, tais como misturas de água e álcool ou acetona. No entanto, para todos os fins práticos, é claro que a reação via um mecanismo S_N2 é a mais importante.

TABELA 15.3 **Resumo dos Halogenetos de Alquila, Alílicos e Benzílicos em Reações S_N**

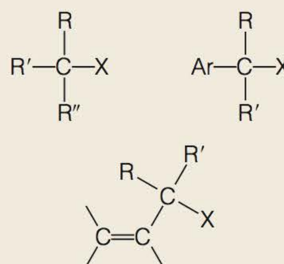
Esses halogenetos reagem principalmente por S_N2.



Esses halogenetos podem reagir por S_N1 ou S_N2.



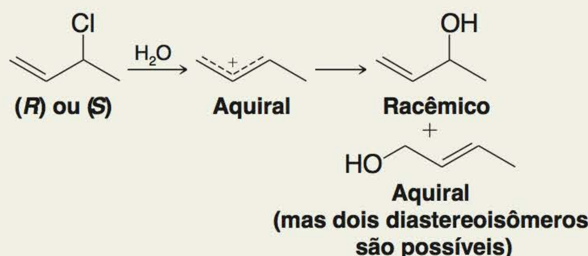
Esses halogenetos reagem principalmente por S_N1.



Problema Resolvido 15.7

Quando qualquer um dos enantiômeros [(*R*) ou (*S*)] do 3-cloro-1-buteno é submetido à hidrólise, os produtos da reação são opticamente inativos. Explique esses resultados.

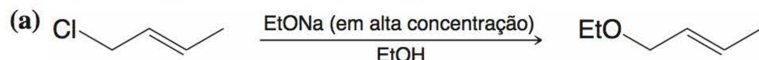
RESPOSTA A reação de solvólise é S_N1. O cátion alílico intermediário é aquiral e, portanto, reage com água formando o par de enantiômeros (*R*)- e (*S*)-3-buten-2-ol em quantidades iguais e um pouco do 2-buten-1-ol aquiral:



Problema de Revisão 15.19

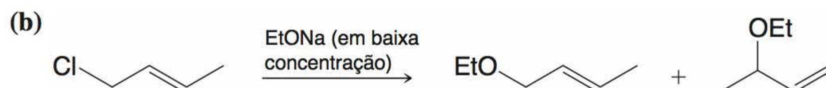
Explique as seguintes observações explorando os mecanismos envolvidos.

(a)



Em alta concentração de etóxido, a velocidade depende de ambas as concentrações do haleto alílico e do etóxido.

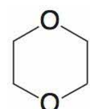
(b)



Em baixa concentração de etóxido, a velocidade depende apenas da concentração do halogeneto alílico.

Problema de Revisão 15.20

O 1-cloro-3-metil-2-buteno sofre hidrólise em uma mistura de água e dioxano numa velocidade mais do que mil vezes maior do que aquela do l-cloro-2-buteno. (**a**) Que fator explica essa diferença de reatividade? (**b**) Quais são os produtos esperados? [Dioxano é um éter cíclico (visto a seguir), miscível com água em todas as proporções e é um cossolvente útil para a realização de reações como essas. O dioxano é carcinogênico (isto é, causa câncer), no entanto, e como a maioria dos éteres, tende a formar peróxidos.]



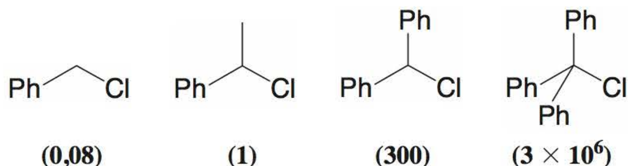
Dioxano

Problema de Revisão 15.21

Diferentemente da maioria do halogenetos primários, os do tipo $ROCH_2X$, aparentemente, sofrem reações do tipo S_N1. Você pode propor uma explicação para a capacidade de os halogenetos do tipo $ROCH_2X$ sofrerem reações S_N1?

Problema de Revisão 15.22

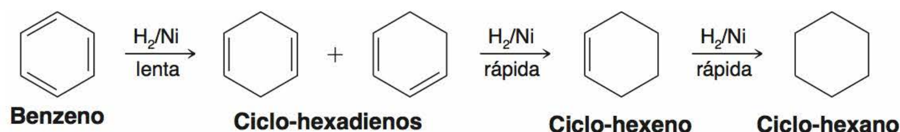
Os cloretos a vistos seguir (Ph = fenila) sofrem solvólise em etanol nas velocidades relativas dadas entre parênteses. Como você pode explicar esses resultados?



(0,08) (1) (300) (3×10^6)

15.16 Redução de Compostos Aromáticos

A hidrogenação do benzeno, sob pressão, utilizando um catalisador metálico, como o níquel, resulta na adição de três equivalentes molares de hidrogênio e na formação de ciclo-hexano (Seção 14.3). Os intermediários ciclo-hexadienos e ciclo-hexeno não podem ser isolados, porque eles sofrem hidrogenação catalítica mais rápido do que o próprio benzeno.



15.16A Redução de Birch

O benzeno pode ser reduzido para 1,4-ciclo-hexadieno por tratamento com um metal alcalino (sódio, lítio ou potássio) em uma mistura de amônia líquida e um álcool. Este processo é chamado de **redução de Birch** em homenagem ao químico australiano (A. J. Birch) que desenvolveu essa reação.



A redução de Birch é uma redução por metal dissolvido e o mecanismo se assemelha ao da redução de alquinos estudada na Seção 7.15B. Ocorre uma sequência de transferência de elétron a partir do metal alcalino e de transferência de próton a partir do álcool, levando ao 1,4-ciclo-hexadieno. A razão para a formação preferencial do 1,4-ciclo-hexadieno (não conjugado, menos estável), em detrimento do 1,3-ciclo-hexadieno (conjugado, mais estável), não é bem compreendida.



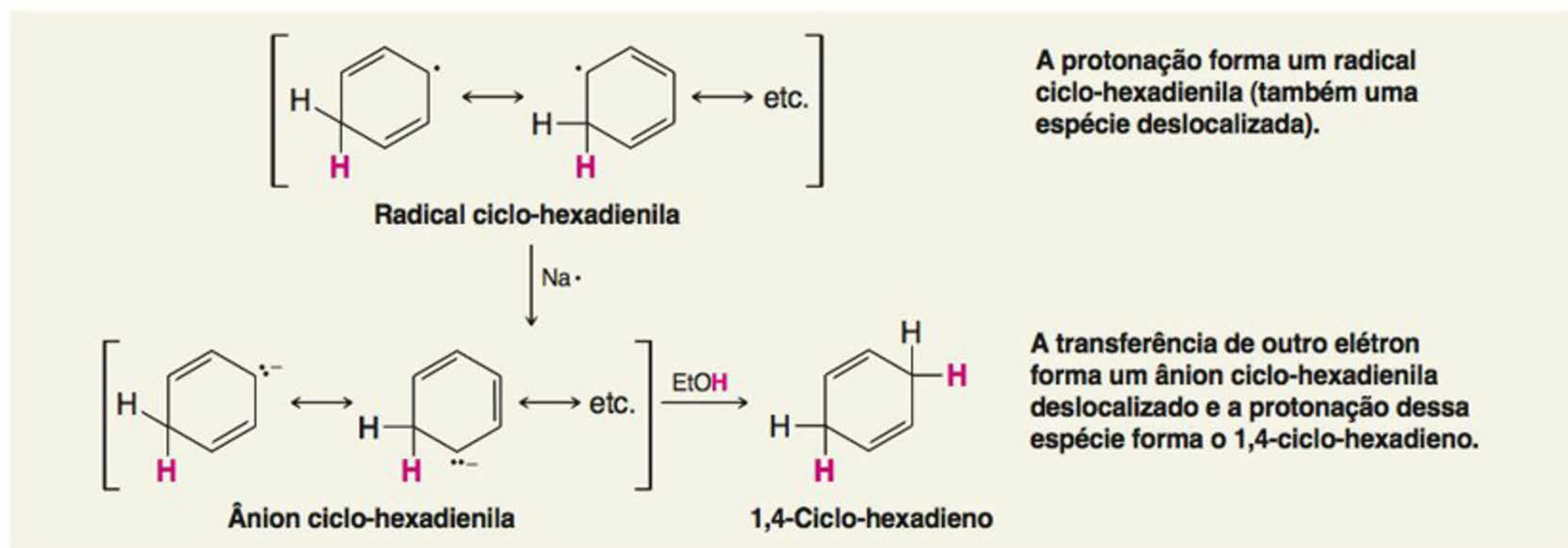
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Redução de Birch



A primeira transferência de elétron forma um ânion radical deslocalizado do benzeno.

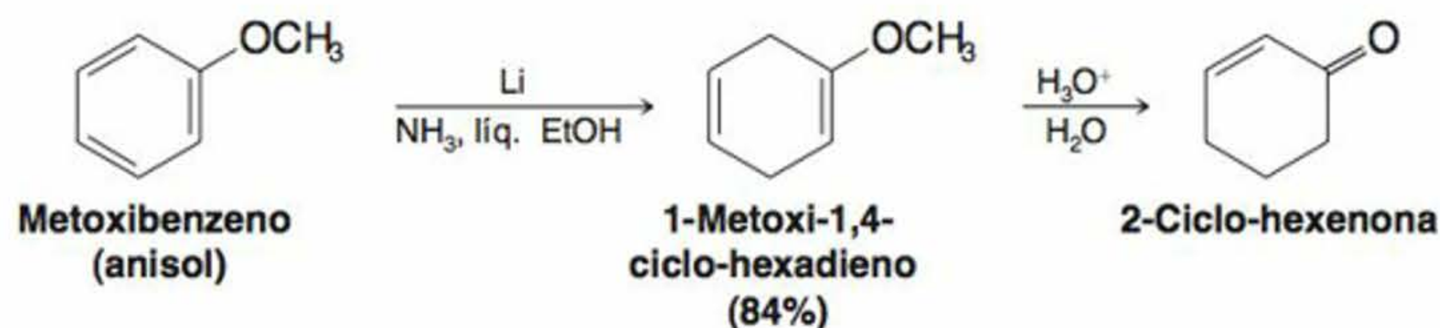




A protonação forma um radical ciclo-hexadienila (também uma espécie deslocalizada).

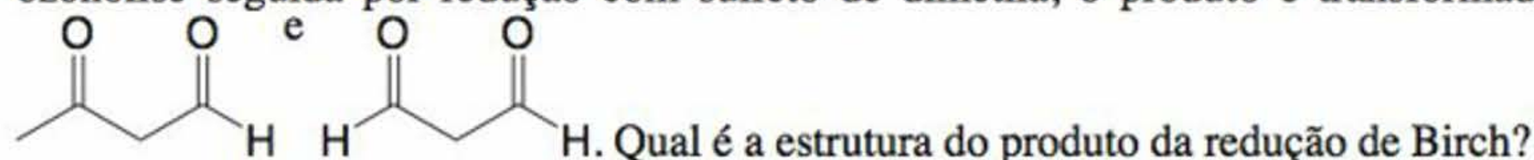
A transferência de outro elétron forma um ânion ciclo-hexadienila deslocalizado e a protonação dessa espécie forma o 1,4-ciclo-hexadieno.

Grupos substituintes no anel benzênico influenciam o curso da reação. A redução de Birch do metoxibenzeno (anisol) forma o 1-metoxi-1,4-ciclo-hexadieno, um composto que pode ser hidrolisado com ácido diluído a 2-ciclo-hexenona. Este método oferece uma síntese útil de 2-ciclo-hexenonas:



Problema de Revisão 15.23

A redução de Birch do tolueno forma um produto de fórmula molecular C_7H_{10}. Na ozonólise seguida por redução com sulfeto de dimetila, o produto é transformado em



H. Qual é a estrutura do produto da redução de Birch?

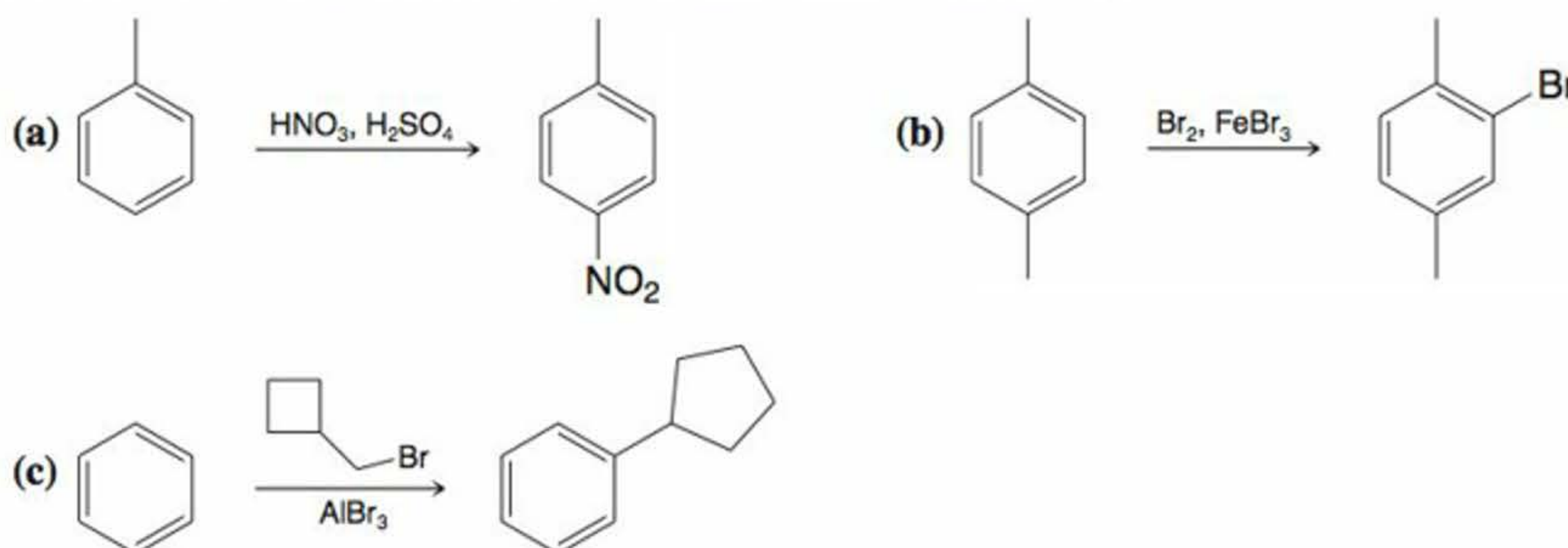
Termos e Conceitos Fundamentais

Os principais termos e conceitos que estão realçados ao longo do capítulo **impressos em negrito azul** estão definidos no glossário (ao final de cada volume).

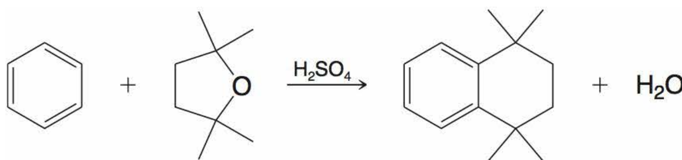
Problemas

MECANISMOS

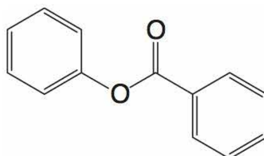
15.24 Dê um mecanismo detalhado para cada uma das reações vistas a seguir. Inclua as estruturas de ressonância contribuintes e o híbrido de ressonância para os íons arênio intermediários.



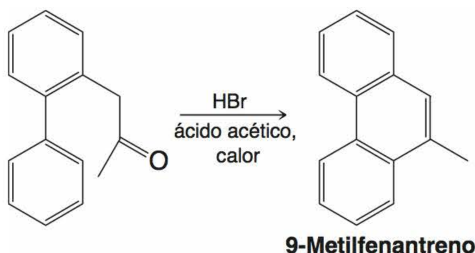
15.25 Dê um mecanismo detalhado para a reação vista a seguir.



15.26 Um dos anéis do benzoato de fenila sofre reação de substituição eletrofílica aromática muito mais rapidamente do que o outro. (**a**) Qual é esse anel? (**b**) Justifique sua resposta.

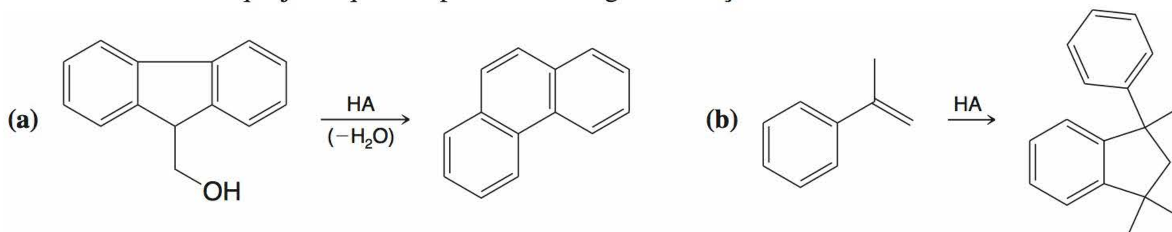


15.27 Muitos compostos aromáticos policíclicos foram sintetizados por uma reação de ciclização conhecida como **reação de Bradsher** ou **ciclodesidratação aromática**. Esse método pode ser ilustrado pela seguinte síntese do 9-metilfenantreno:



Um íon arênio é um intermediário nessa reação e a última etapa consiste na desidratação de um álcool. Proponha um mecanismo razoável para esse exemplo da reação de Bradsher.

15.28 Escreva mecanismos que justifiquem os produtos das seguintes reações:



15.29 A adição de um haleto de hidrogênio (brometo de hidrogênio ou cloreto de hidrogênio) ao 1-fenil-1,3-butadieno produz (apenas) 1-fenil-3-halo-1-buteno. (**a**) Escreva um mecanismo que explique a formação desse produto. (**b**) Esta adição ao sistema butadieno é do tipo adição-1,2 ou adição-1,4? (**c**) O produto dessa reação está de acordo com a formação do intermediário carbocátion mais estável? (**d**) Essa reação parece estar sob controle cinético ou termodinâmico? Explique.

REAÇÕES E SÍNTESE

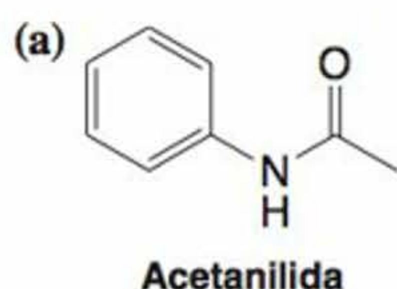
15.30 Preveja o produto (ou produtos) principal formado quando cada um dos seguintes compostos reage com Cl_2 e $FeCl_3$:

(**a**) Etilbenzeno
(**b**) Anisol (metoxibenzeno)
(**c**) Fluorobenzeno
(**d**) Ácido benzoico
(**e**) Nitrobenzeno
(**f**) Clorobenzeno
(**g**) Bifenila ($C_6H_5—C_6H_5$)
(**h**) Éter etil fenílico

15.31 Preveja o produto (ou produtos) principal formado quando cada um dos seguintes compostos reage com uma mistura de HNO_3 e H_2SO_4 concentrados.



(a)



Acetanilida

(b)



Acetato de fenila

(c) Ácido 4-clorobenzoico

(d) Ácido 3-clorobenzoico

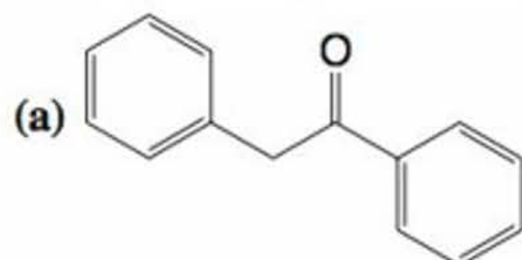
(e)



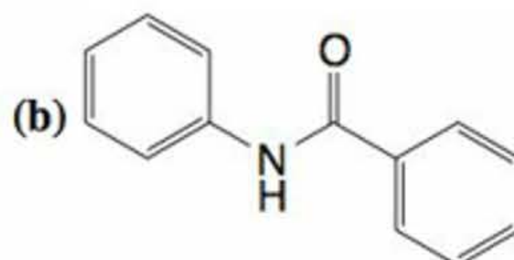
Benzofenona

15.32 Que produto (ou produtos) monobromado deve ser obtido quando os compostos a seguir sofrem bromação do anel com Br_2 e $FeBr_3$?

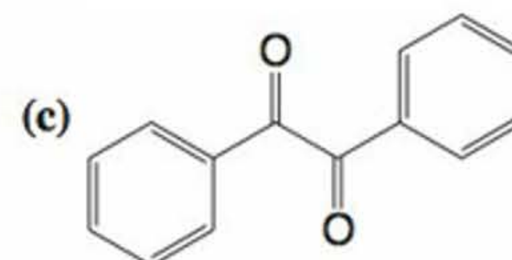
(a)



(b)



(c)



15.33 Preveja o produto (ou produtos) principal de cada uma das seguintes reações:

(a)

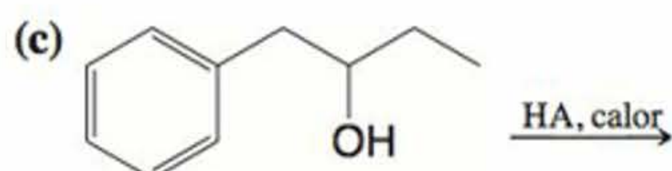


Estireno

(b) 2-Bromo-l-fenilpropano



(c)



(d) Produto de (c) + HBr $\xrightarrow{\text{peróxidos}}$

(e) Produto de (c) + H_2O $\xrightarrow[\text{calor}]{\text{HA}}$

(f) Produto de (c) + H_2 (1 equivalente molar) $\xrightarrow[25°C]{\text{Pt}}$

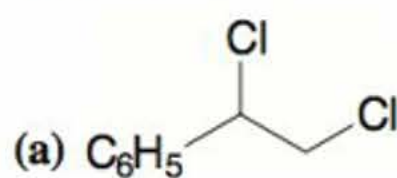
(g) Produto de (f) $\xrightarrow[(2)\ H_3O^+]{(1)\ KMnO_4,\ OH^-,\ \text{calor}}$

15.34 Proponha uma síntese para cada um dos seguintes compostos a partir do benzeno:

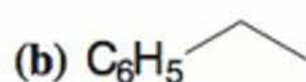
(a) Isopropilbenzeno
(b) *terc*-Butilbenzeno
(c) Propilbenzeno
(d) Butilbenzeno
(e) 1-*terc*-Butil-4-clorobenzeno
(f) 1-Fenilciclopenteno
(g) *trans*-2-Fenilciclopentanol
(h) *m*-Dinitrobenzeno
(i) *m*-Bromonitrobenzeno
(j) *p*-Bromonitrobenzeno
(k) Ácido *p*-clorobenzenossulfônico
(l) *o*-Cloronitrobenzeno
(m) Ácido *m*-nitrobenzenossulfônico

15.35 Proponha uma síntese para cada um dos seguintes compostos a partir do estireno:

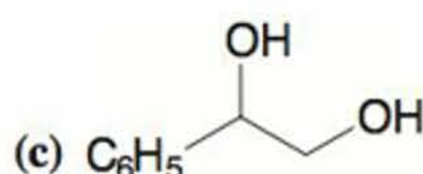
(a)



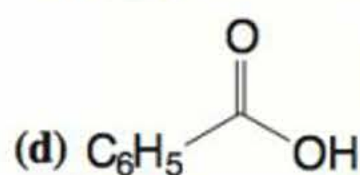
(b)



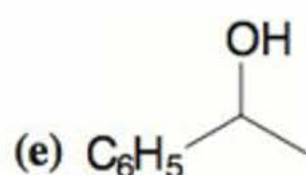
(c)



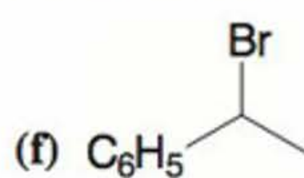
(d)



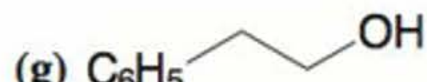
(e)



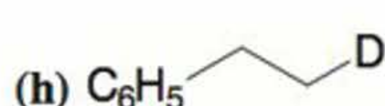
(f)



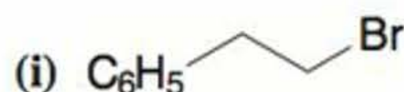
(g)



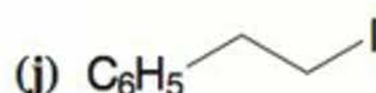
(h)



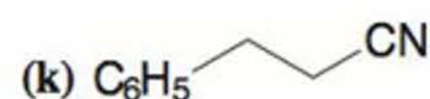
(i)



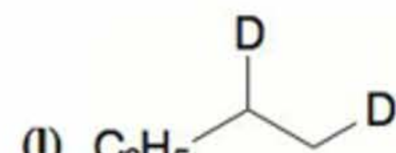
(j)



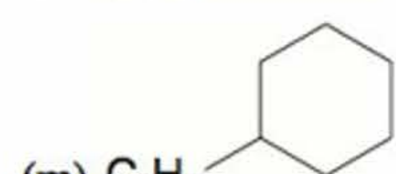
(k)



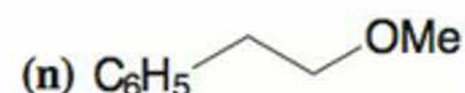
(l)



(m)



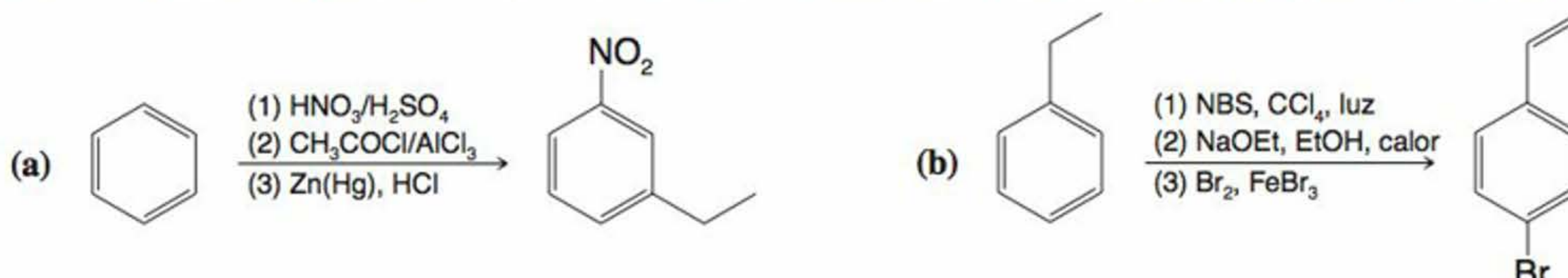
(n)



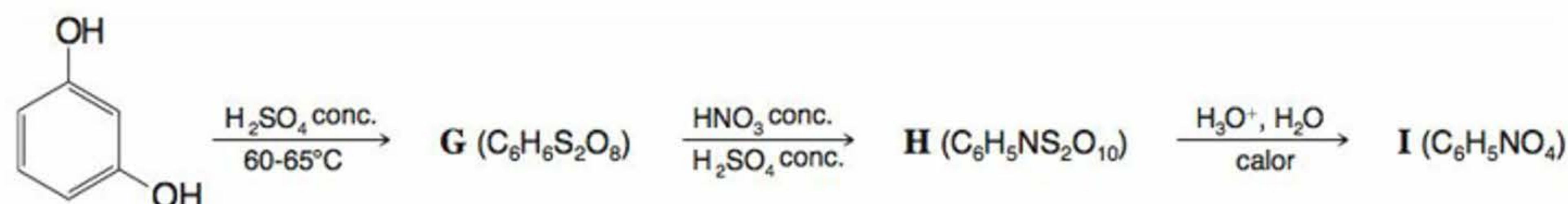
15.36 Proponha uma síntese para cada um dos seguintes compostos a partir do tolueno:
(**a**) Ácido *m*-clorobenzoico
(**b**) *p*-Metilacetofenona
(**c**) 2-Bromo-4-nitrotolueno
(**d**) Ácido *p*-bromobenzoico
(**e**) 1-Cloro-3-triclorometilbenzeno
(**f**) *p*-Isopropiltolueno (*p*-cimeno)
(**g**) 1-Ciclo-hexil-4-metilbenzeno
(**h**) 2,4,6-Trinitrotolueno (TNT)
(**i**) Ácido 4-cloro-2-nitrobenzoico
(**j**) 1-Butil-4-metilbenzeno

15.37 Proponha uma síntese para cada um dos seguintes compostos a partir da anilina:
(**a**) *p*-Bromoanilina
(**b**) *o*-Bromoanilina
(**c**) 2-Bromo-4-nitroanilina
(**d**) 4-Bromo-2-nitroanilina
(**e**) 2,4,6-Tribromoanilina

15.38 Ambas as propostas de síntese a seguir não irão funcionar. Explique o que há de errado com cada uma delas.

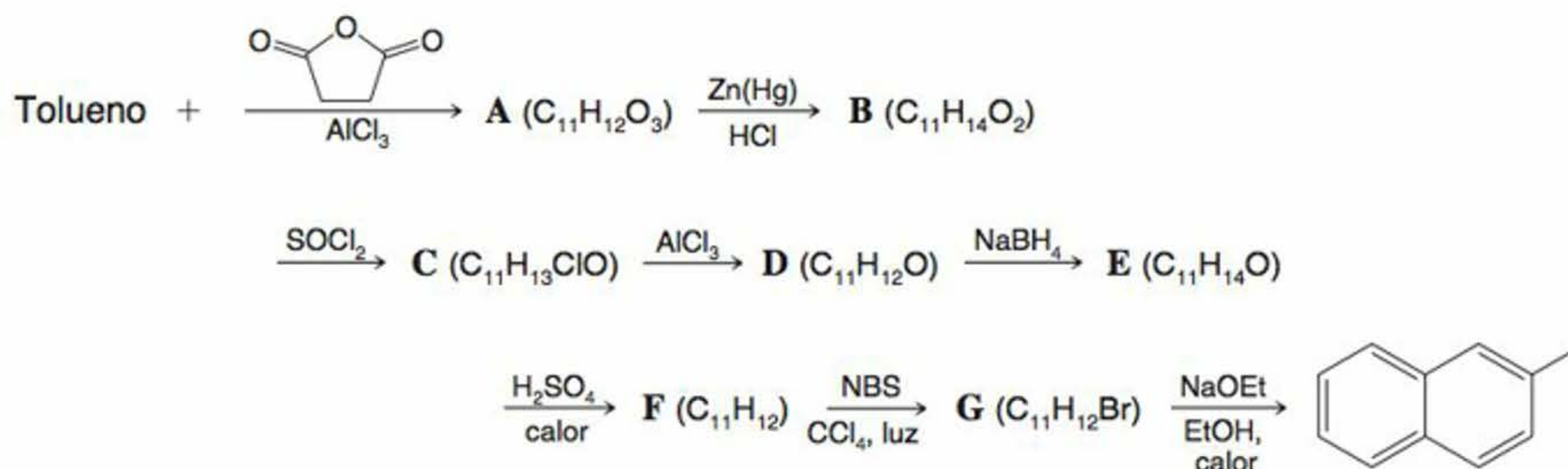


15.39 Proponha as estruturas para os compostos **G–I**:

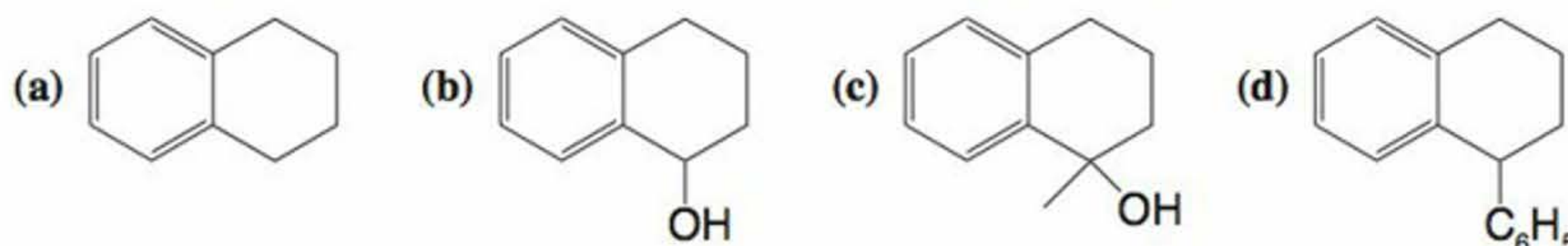


15.40 O 2,6-diclorofenol é isolado de fêmeas de duas espécies de carrapatos (*Amblyomma americanum* e *A. maculatum*), atuando, aparentemente, como um atrativo sexual, porém, cada fêmea produz apenas cerca de 5 ng de 2,6-diclorofenol. Supondo que sejam necessárias quantidades bem maiores, proponha uma síntese para o 2,6-diclorofenol a partir do fenol. [*Sugestão:* quando o fenol é sulfonado a 100°C, o produto principal é o ácido *p*-hidroxibenzenossulfônico.]

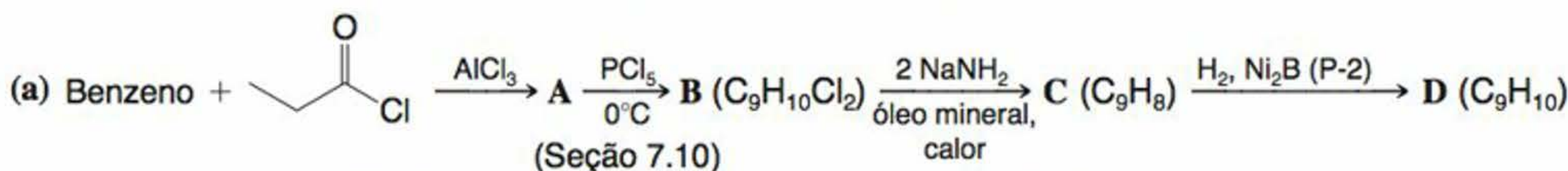
15.41 O 2-metilnaftaleno pode ser sintetizado a partir do tolueno de acordo com a seguinte sequência de reações. Escreva a estrutura de cada intermediário.



15.42 Mostre como você poderia sintetizar cada um dos seguintes compostos a partir da α-tetralona (Seção 15.9):



15.43 Dê as estruturas (incluindo a estereoquímica quando for pertinente) para os compostos **A–G**:



[*Sugestão:* o espectro de RMN do ^1H do composto **C** consiste em um multipleto em δ 7,20 (**5H**) e um singleto em δ 2,0 (3H).]



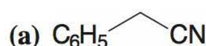
(b) C $\xrightarrow[\text{(2) } NH_4Cl \text{ (Seção 7.15B)}]{\text{(1) Li, } EtNH_2}$ **E** (C_9H_{10})

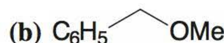
(c) D $\xrightarrow[CCl_4,\ 2\text{–}5°C]{Br_2}$ **F** + enantiômero (produtos principais)

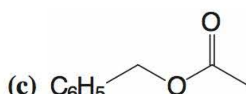
(d) E $\xrightarrow[CCl_4,\ 2\text{–}5°C]{Br_2}$ **G** + enantiômero (produtos principais)

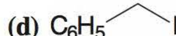
PROBLEMAS GERAIS

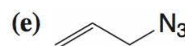
15.44 Mostre como você poderia sintetizar cada um dos seguintes compostos a partir de um brometo de benzila ou brometo de alila:

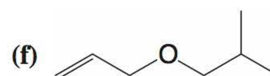




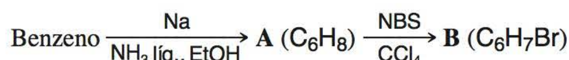






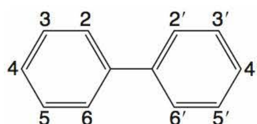


15.45 Proponha estruturas para os compostos **A** e **B**:



15.46 A nitração de um dimetilbenzeno (um xileno) resulta na formação de apenas um dimetilnitrobenzeno. Que isômero do dimetilbenzeno corresponde ao composto de partida?

15.47 No composto fenilbenzeno ($C_6H_5—C_6H_5$), chamado de *bifenila*, os átomos de carbono do anel são numerados da seguinte forma:



Use modelos para responder as seguintes perguntas sobre bifenilas substituídas. (**a**) Quando determinados grupos volumosos ocupam três ou quatro posições *orto* (por exemplo: 2, 6, 2′ e 6′), a bifenila substituída pode existir em formas enantioméricas. Um exemplo de uma bifenila que existe nas formas enantioméricas é o composto em que os seguintes substituintes estão presentes: 2-NO_2, 6-CO_2H, 2′-NO_2, 6′-CO_2H. Quais são os fatores responsáveis por isso? (**b**) Você esperaria que uma bifenila com 2-Br, 6-CO_2H, 2′-CO_2H, 6′-H possa existir em formas enantioméricas? (**c**) A bifenila com 2-NO_2, 6-NO_2, 2′-CO_2H, 6′-Br não pode ser resolvida em formas enantioméricas. Explique.

15.48 O tratamento do ciclo-hexeno com cloreto de acetila e $AlCl_3$ forma um produto de fórmula molecular $C_8H_{13}ClO$ que, ao ser tratado com uma base, forma o 1-acetilciclo-hexeno. Proponha mecanismos para todas as etapas dessa sequência de reações.

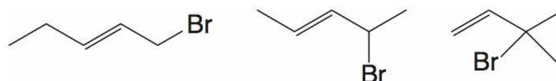
15.49 O grupo *terc*-butila pode ser usado como um grupo bloqueador em certas sínteses de compostos aromáticos. (**a**) Como você pode adicionar um grupo *terc*-butila? (**b**) E como pode removê-lo? (**c**) Qual a vantagem da *terc*-butila em comparação ao $—SO_3H$ como um grupo bloqueador?

15.50 Quando a sulfonação (H_2SO_4 concentrado) do tolueno é realizada em temperatura ambiente, o produto principal (~95% do total) corresponde a uma mistura dos produtos orto e para substituídos. Ao empregar temperatura mais elevada (150–200°C) e maior tempo reacional, o produto principal (~95%) corresponde a uma mistura dos produtos meta (principalmente) e para substituídos. Justifique essas diferenças em termos cinéticos e termodinâmicos. [*Sugestão:* o ácido *m*-toluenossulfônico é o isômero mais estável.]

15.51 Uma ligação C—D é mais difícil de romper do que uma ligação C—H e, consequentemente, as reações que envolvem a quebra de ligações C—D são mais lentas do que aquelas que envolvem a quebra de ligações C—H. Que informação mecanicista pode ser inferida do fato de o benzeno deuterado, C_6D_6, ser nitrado na mesma velocidade que o benzeno comum, C_6H_6?

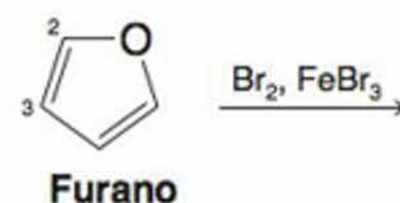
15.52 O aquecimento do 1,1,1-trifenilmetanol com etanol, contendo vestígios de um ácido forte, forma 1-etoxi-1,1,1-trifenilmetano. Escreva um mecanismo plausível que justifique a formação desse produto.

15.53 (**a**) Qual dos seguintes halogenetos deve ser mais reativo numa reação S_N2? (**b**) E numa reação S_N1? Justifique suas respostas.



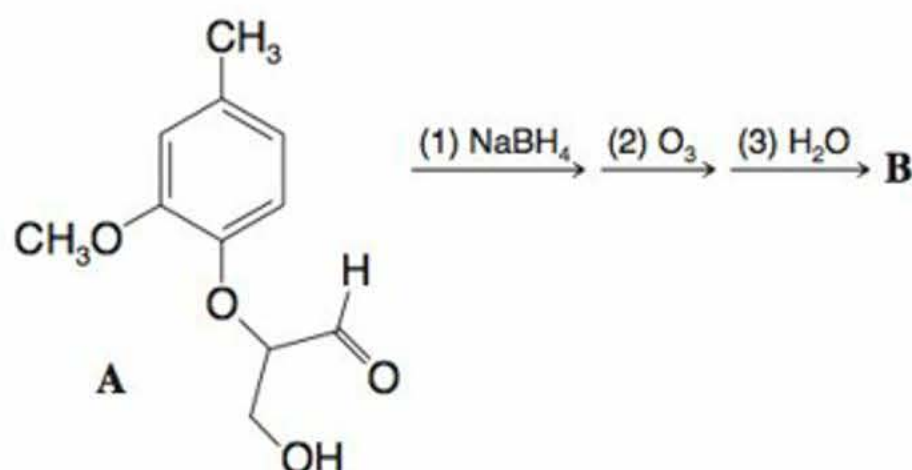
Problemas de Desafio

15.54 O furano sofre substituição eletrofílica aromática. Use estruturas de ressonância para os possíveis íons arênio intermediários para prever se o furano é suscetível de sofrer bromação mais rapidamente na posição C2 ou C3.



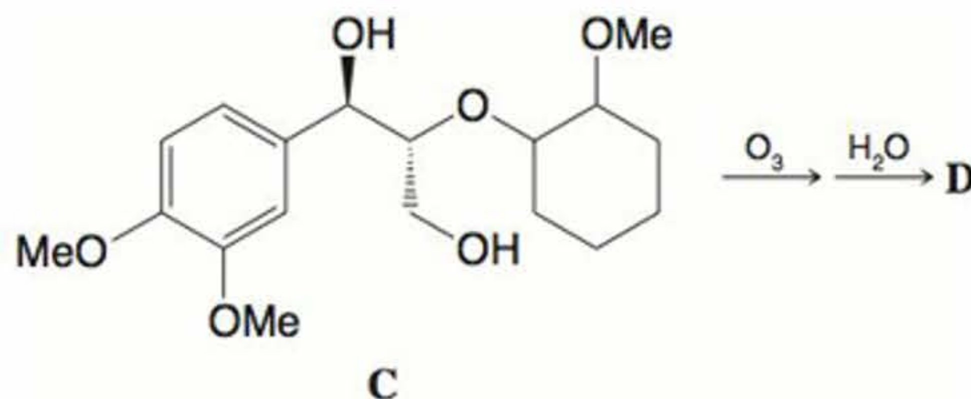
15.55 A acetanilida foi submetida à seguinte sequência de reações: (1) H_2SO_4 conc.; (2) HNO_3, calor; (3) H_2O, H_2SO_4, calor; e então, OH^-. O espectro de RMN de ^{13}C do produto final apresenta seis sinais. Escreva a estrutura do produto final.

15.56 Ligninas são os componentes principais dos diversos tipos de madeira, onde elas unem as fibras de celulose nestes compostos naturais. As ligninas são macromoléculas construídas a partir de uma variedade de pequenas moléculas (tendo a maioria cadeias fenilpropano). Essas moléculas precursoras são covalentemente ligadas de diversas maneiras, o que fornece uma grande complexidade às ligninas. Para explicar a formação do composto **B** (visto a seguir), como um dos muitos produtos da ozonólise de ligninas, o composto **A** (um modelo de lignina) foi tratado como mostrado a seguir. Use as seguintes informações para determinar a estrutura de **B**.



Para tornar **B** suficientemente volátil para ser analisado por CG/EM (cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas, Seção 9.19), inicialmente ele foi convertido para seu derivado tris(*O*-trimetilsilil), que teve $M^{+\cdot}$ 308 *m/z*. ["Tris" significa que estão presentes três dos grupos complexos indicados entre parênteses (por exemplo, grupos trimetilsilil neste caso). A letra maiúscula *O*, em itálico, significa que esses grupos estão ligados aos átomos de oxigênio do composto de partida, substituindo os átomos de hidrogênio. Em analogia, o prefixo "bis" indica a presença de dois grupos complexos subsequentemente nomeados e "tetraquis" (usado no problema a seguir) significa quatro.] O espectro de IV de **B** apresenta uma absorção larga em 3400 cm^{-1} e o espectro de RMN de ^1H mostra um multipleto único em δ 3,6. Qual é a estrutura de **B**?

15.57 Quando o composto **C**, frequentemente usado para modelar uma unidade muito comum em ligninas, foi ozonizado, o produto **D** foi obtido. De acordo com diversos dados experimentais, foi estabelecido que a estereoquímica da cadeia lateral de três carbonos dessas unidades de lignina permanece praticamente inalterada durante esse tipo de reação de oxidação.



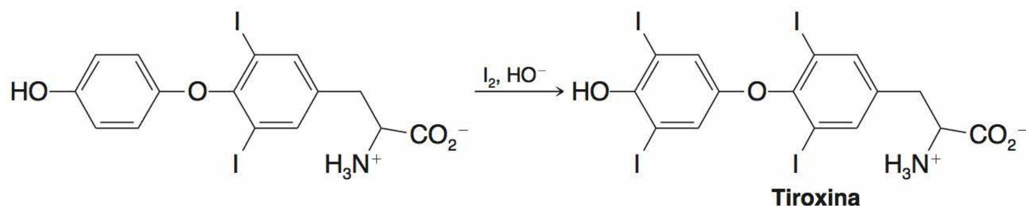
Para a análise por CG/EM, **D** foi convertido em seu derivado tetraquis(*O*-trimetilsilil) que teve $M^{+\cdot}$ 424 *m/z*. O espectro de IV de **D** apresentou bandas em 3000 cm^{-1} (larga, forte) e 1710 cm^{-1} (forte). O espectro de RMN de ^1H de **D**, após tratamento com D_2O, mostrou picos em δ 3,7 (multipleto, 3H) e δ 4,2 (dubleto, 1H). O espectro de RMN de ^{13}C/DEPT mostrou picos em δ 64 (CH_2), δ 75 (CH), δ 82 (CH) e δ 177 (C). Qual é a estrutura de **D**, incluindo sua estereoquímica?

Problemas para Trabalho em Grupo

1. A estrutura da tiroxina, um hormônio da tiroide que auxilia na regulação do metabolismo, foi determinada, em parte, por comparação com um composto sintético que se acredita que tenha a mesma estrutura da tiroxina natural. O passo final na síntese de laboratório da tiroxina por Harington e Barger, mostrado a seguir, envolve uma reação

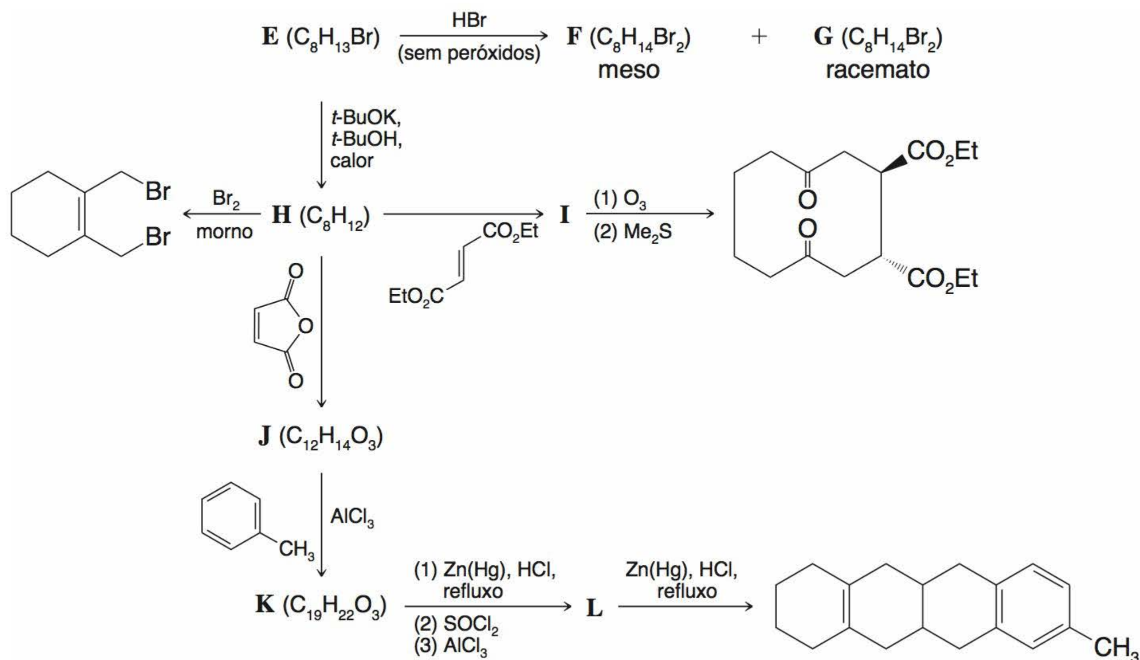


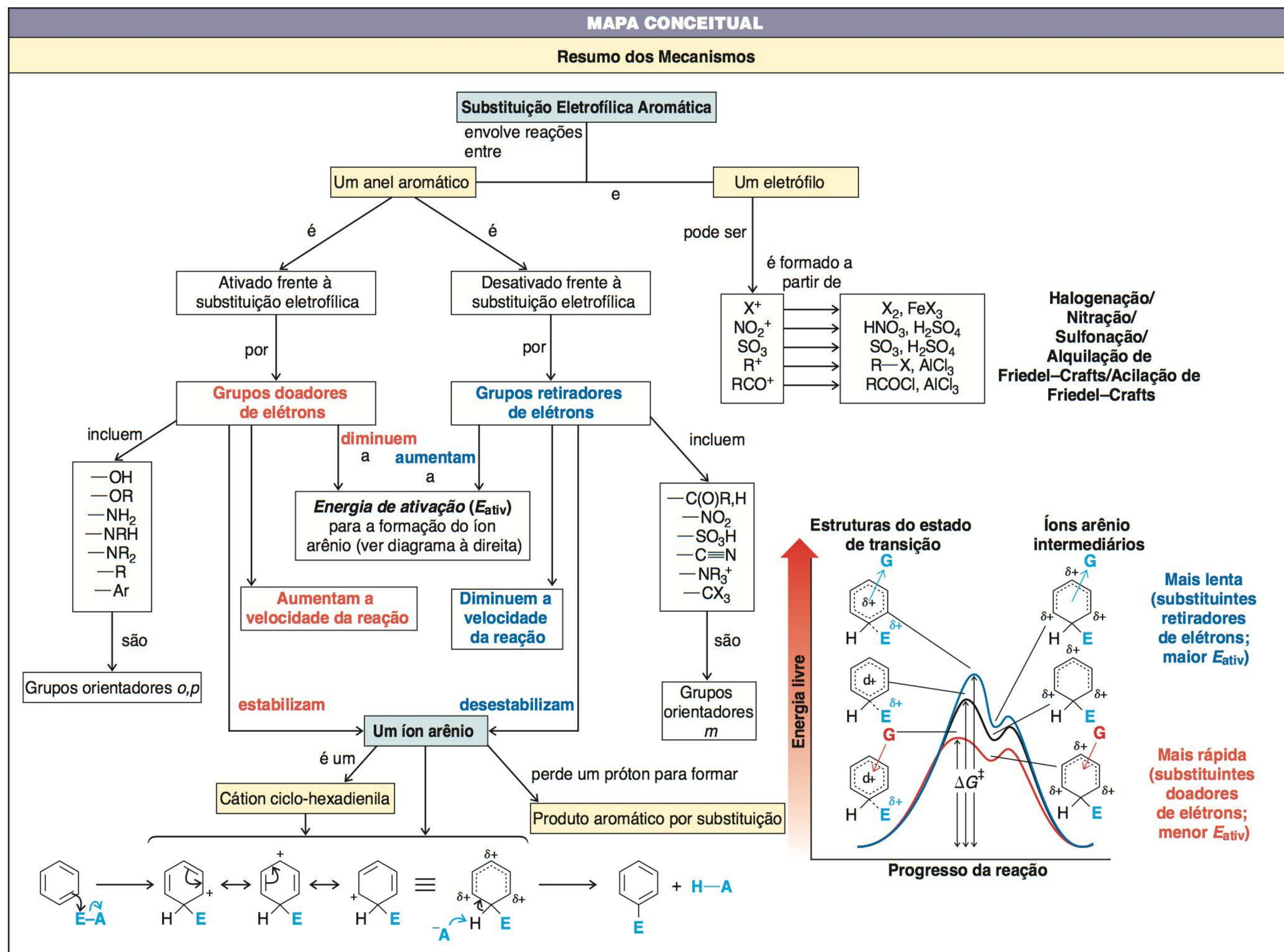
de substituição eletrofílica aromática. Elabore um mecanismo detalhado para esta etapa e explique por que as substituições de iodo ocorrem na posição orto em relação à hidroxila fenólica e não orto em relação ao oxigênio do éter arila. [Uma das razões da necessidade de iodo na dieta humana (por exemplo, na forma de sal iodado) é para a biossíntese da tiroxina.]



2. Sintetize o ácido 2-cloro-4-nitrobenzoico a partir do tolueno e de quaisquer outros reagentes necessários. Comece escrevendo uma análise retrossintética.

3. Deduza as estruturas dos compostos **E–L** na sequência a seguir.

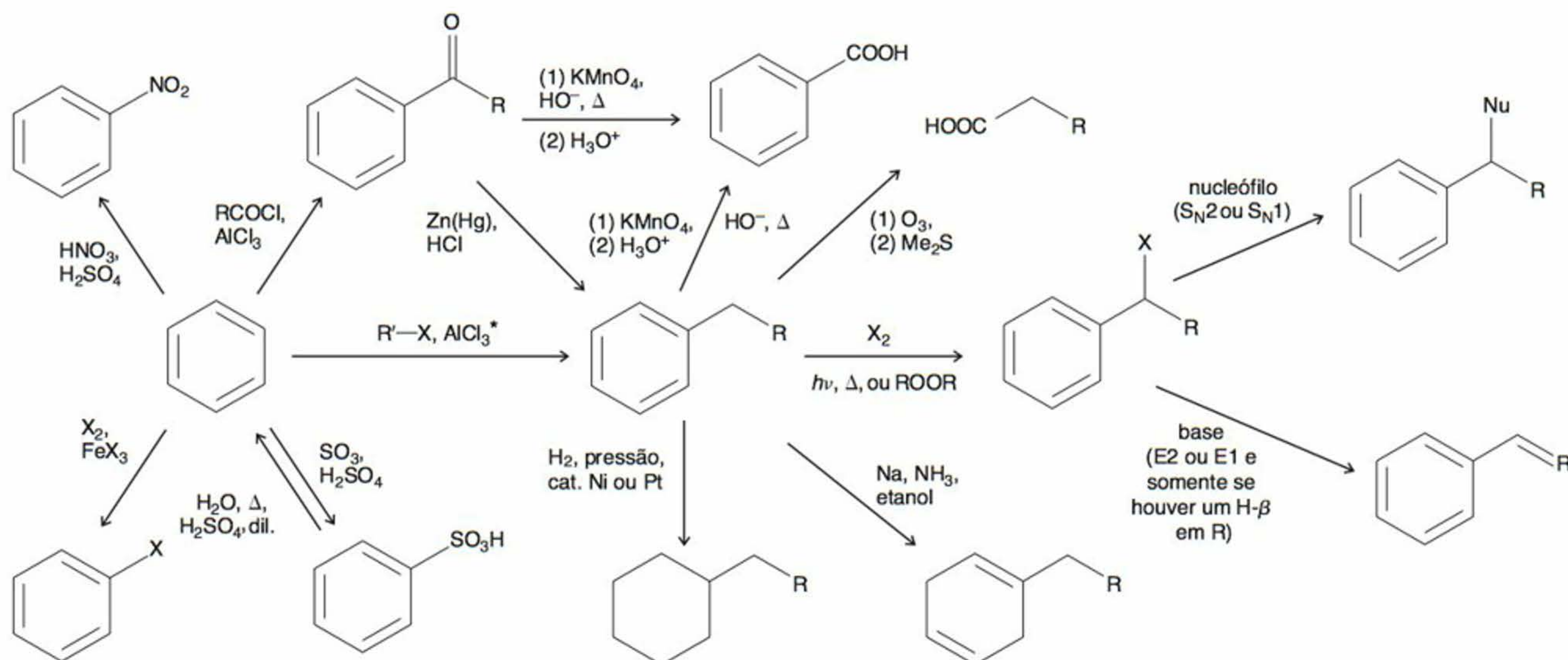



MAPA CONCEITUAL
Resumo dos Mecanismos
Substituição Eletrofílica Aromática
envolve reações entre
Um anel aromático
e
Um eletrófilo
é
é
Ativado frente à substituição eletrofílica
Desativado frente à substituição eletrofílica
por
por
Grupos doadores de elétrons
Grupos retiradores de elétrons
pode ser
é formado a partir de
X^+
NO_2^+
SO_3
R^+
RCO^+
X_2, FeX_3
HNO_3, H_2SO_4
SO_3, H_2SO_4
R—X, $AlCl_3$
RCOCl, $AlCl_3$
Halogenação/ Nitração/ Sulfonação/ Alquilação de Friedel–Crafts/Acilação de Friedel–Crafts
incluem
—OH
—OR
—NH_2
—NRH
—NR_2
—R
—Ar
são
Grupos orientadores *o,p*
diminuem a
aumentam a
Energia de ativação (E_{ativ}) para a formação do íon arênio (ver diagrama à direita)
Aumentam a velocidade da reação
Diminuem a velocidade da reação
incluem
—C(O)R,H
—NO_2
—SO_3H
—C≡N
—NR_3^+
—CX_3
são
Grupos orientadores *m*
estabilizam
desestabilizam
Um íon arênio
é um
Cátion ciclo-hexadienila
perde um próton para formar
Produto aromático por substituição
E–A
H E
H E
H E
δ+
δ+ δ+
$^-$A H E
E
+ H—A
Estruturas do estado de transição
Íons arênio intermediários
Energia livre
G
δ+
H E
d+
H E
G
d+
H E
$\Delta G^‡$
Mais lenta (substituintes retiradores de elétrons; maior E_{ativ})
Mais rápida (substituintes doadores de elétrons; menor E_{ativ})
Progresso da reação

MAPA CONCEITUAL

Algumas Conexões Sintéticas do Benzeno e Derivados Arila

- Nitração
- Halogenação
- Sulfonação/dessulfonação
- Alquilação de Friedel–Crafts
- Acilação de Friedel–Crafts
- Redução de Clemmensen
- Oxidação da cadeia lateral
- Oxidação do anel
- Hidrogenação catalítica do anel
- Redução de Birch
- Halogenação radicalar benzílica
- Substituição/eliminação benzílica



*No exemplo da alquilação de Friedel–Crafts mostrado aqui, R' é um halogeneto de alquila primário. Se for possível um rearranjo de carbocátion, então, a acilação de Friedel–Crafts seguida de redução de Clemmensen deve ser usada para incorporar um grupo alquila primário.

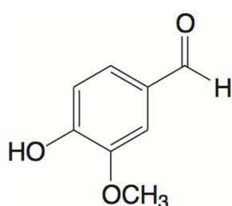


16 Aldeídos e Cetonas

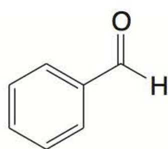
Adição Nucleofílica ao Grupo Carbonila



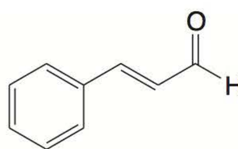
Todos temos, pelo menos, algum conhecimento sensorial básico sobre os aldeídos e cetonas. Alguns aldeídos são responsáveis por odores e sabores muito agradáveis, como a vanilina proveniente de grãos de baunilha, o benzaldeído obtido de amêndoas e o cinamaldeído da canela (mostrada na figura anterior). Por outro lado, o acetaldeído (etanal) causa a sensação desagradável de "ressaca", que pode resultar do consumo de bebidas alcoólicas, e o formaldeído (metanal), que é altamente tóxico e tem um odor muito pungente, como é o caso de muitos outros aldeídos.



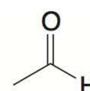
Vanilina



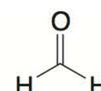
Benzaldeído



Cinamaldeído



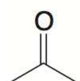
Acetaldeído



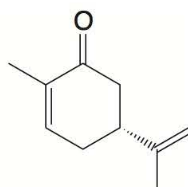
Formaldeído

Estruturalmente, a diferença entre a causa química das ressacas e o gosto de sorvete de baunilha é simplesmente um grupo metila contra um grupo aromático substituído. Mas, que diferença causa! Os amantes de sorvete de baunilha não ficariam nada satisfeitos se a vanilina do seu sorvete fosse substituída pelo acetaldeído!

A família das cetonas possui uma variação similar nas propriedades. A acetona, por exemplo, é um solvente com odor penetrante, enquanto a (*R*)-carvona é um óleo natural que tem o odor de hortelã.



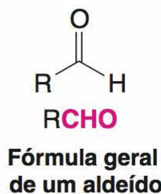
Acetona



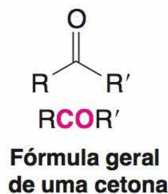
(*R*)-Carvona

16.1 *Introdução*

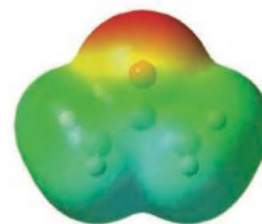
- Os aldeídos têm um **grupo carbonila** ligado de um lado a um carbono e do outro lado a um hidrogênio. (O formaldeído é uma exceção porque ele possui hidrogênios em ambos os lados.)
- As cetonas têm um grupo carbonila ligado a átomos de carbono em ambos os lados.



Fórmula geral de um aldeído



Fórmula geral de uma cetona


Acetona

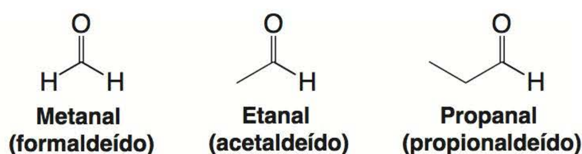
Apesar de os capítulos anteriores nos terem fornecido alguma visão da química de compostos carbonílicos, consideraremos agora sua química em detalhes. O motivo: a química do grupo carbonila é fundamental para a química da maior parte dos capítulos que se seguem.

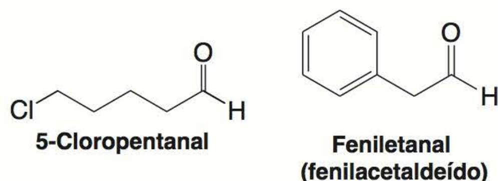
Neste capítulo, vamos centrar a nossa atenção na preparação de aldeídos e cetonas, nas suas propriedades físicas e, especialmente, nas *reações de adição nucleofílica que ocorrem nos seus grupos carbonila*.

16.2 *Nomenclatura de Aldeídos e Cetonas*

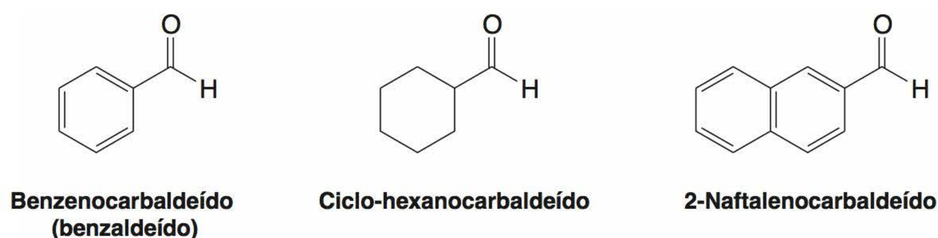
- No sistema IUPAC os aldeídos alifáticos recebem nomes substitutivamente trocando-se a terminação **-o** do nome do alcano correspondente por **-al**.

Uma vez que o grupo aldeído tem que estar em uma extremidade da cadeia de átomos de carbono, não existe necessidade de se indicar sua posição. Quando outros substituintes estão presentes, é atribuída a posição 1 ao carbono do grupo carbonila. Muitos aldeídos também têm nomes comuns; a seguir esses nomes são mostrados entre parênteses. Esses nomes comuns são derivados dos nomes comuns dos ácidos carboxílicos correspondentes (Seção 17.2A) e alguns deles são mantidos pela IUPAC como nomes aceitáveis.





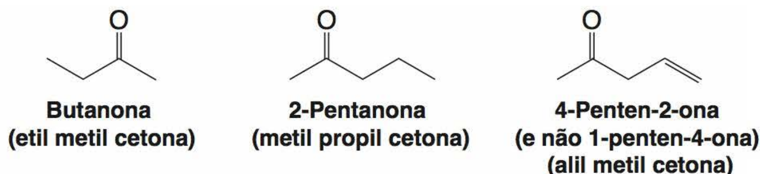
- Os aldeídos, nos quais o grupo —CHO está ligado a um sistema de anel, recebem o nome substitutivamente adicionando-se o sufixo **carbaldeído**. Vemos a seguir vários exemplos:



O nome comum *benzaldeído* é utilizado muito mais frequentemente do que benzenocarbaldeído para o C_6H_5CHO, e é o nome que usaremos neste livro.

- As cetonas alifáticas recebem o nome substitutivamente trocando-se o final **-o** do nome do alcano correspondente por **-ona**.

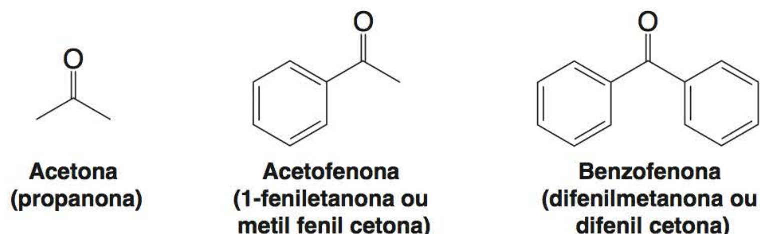
A cadeia é, então, numerada de maneira que forneça o menor número possível ao átomo de carbono da carbonila e esse número é utilizado para designar sua posição.



Butanona (etil metil cetona) **2-Pentanona (metil propil cetona)** **4-Penten-2-ona (e não 1-penten-4-ona) (alil metil cetona)**

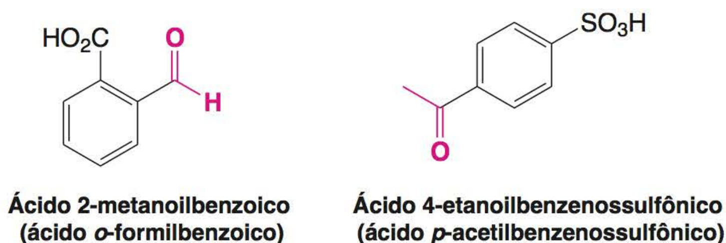
Os nomes comuns com o grupo funcional para cetonas (visto anteriormente entre parênteses) são obtidos simplesmente dando-se o nome separadamente aos dois grupos ligados ao grupo carbonila e adicionando-se a palavra **cetona** como uma palavra separada.

Algumas cetonas têm nomes comuns que são mantidos no sistema IUPAC:



Acetona (propanona) **Acetofenona (1-feniletanona ou metil fenil cetona)** **Benzofenona (difenilmetanona ou difenil cetona)**

Quando é necessário dar nome ao grupo H como um prefixo, ele é o **metanoíla** ou **grupo formila**. O grupo é chamado de **etanoíla** ou **grupo acetila** (normalmente abreviado como Ac). Quando os grupos R recebem o nome como substituintes, eles são chamados de **alcanoíla** ou **grupos acila**.

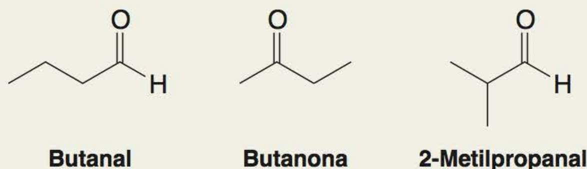


Ácido 2-metanoilbenzoico (ácido *o*-formilbenzoico) **Ácido 4-etanoilbenzenossulfônico (ácido *p*-acetilbenzenossulfônico)**

Problema Resolvido 16.1

Escreva as estruturas em bastão para três compostos isoméricos que contêm um grupo carbonila e possuem fórmula molecular C_4H_8O. Forneça, então, os nomes IUPAC.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA Escreva as fórmulas e então nomeie os compostos.



Butanal **Butanona** **2-Metilpropanal**



Problema de Revisão 16.1

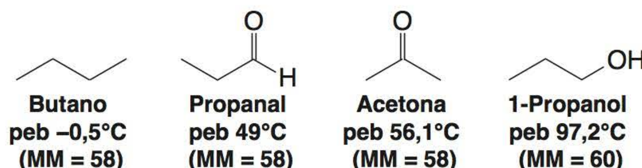
(a) Dê os nomes substitutivos IUPAC para os sete aldeídos e cetonas isoméricos com a fórmula $C_5H_{10}O$. **(b)** Dê as estruturas e os nomes (nomes comuns ou nomes substitutivos IUPAC) para todos os aldeídos e cetonas que contêm um anel benzênico e têm a fórmula C_8H_8O.

16.3 *Propriedades Físicas*

O grupo carbonila é um grupo polar; consequentemente, os aldeídos e cetonas têm pontos de ebulição mais altos do que os hidrocarbonetos de mesma massa molecular. Entretanto, uma vez que os aldeídos e cetonas não podem ter ligações de hidrogênio fortes *entre as suas moléculas*, eles têm pontos de ebulição mais baixos do que os álcoois correspondentes. Os seguintes compostos que têm massas moleculares similares exemplificam essa tendência:



Um mapa de potencial eletrostático da acetona mostra a polaridade da ligação C═O da carbonila.

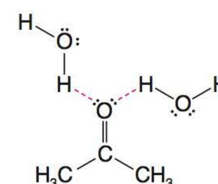


Problema de Revisão 16.2

Qual o composto em cada um dos seguintes pares tem o ponto de ebulição mais alto? (Responda esse problema sem consultar as tabelas.)

(a) Pentanal ou 1-pentanol
(b) 2-Pentanona ou 2-pentanol
(c) Pentano ou pentanal
(d) Acetofenona ou 2-feniletanol
(e) Benzaldeído ou álcool benzílico

O átomo de oxigênio da carbonila permite que as moléculas de aldeídos e cetonas formem ligações de hidrogênio fortes com moléculas de água. Como resultado, os aldeídos e cetonas com baixas massas moleculares apresentam consideráveis solubilidades em água. A acetona e o acetaldeído são solúveis em água em todas as proporções.

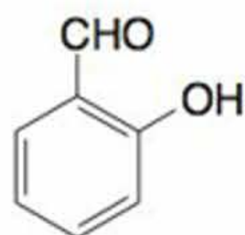


Ligações de hidrogênio (mostrada em vermelho) entre as moléculas de água e acetona

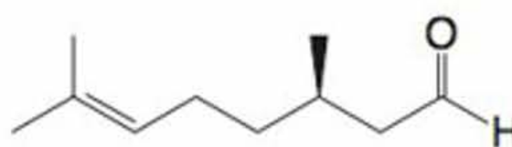
TABELA 16.1 **Propriedades Físicas de Aldeídos e Cetonas**

Fórmula	Nome	pf (°C)	peb (°C)	Solubilidade em Água
$HCHO$	Formaldeído	−92	−21	Muito solúvel
CH_3CHO	Acetaldeído	−125	21	∞
CH_3CH_2CHO	Propanal	−81	49	Muito solúvel
$CH_3(CH_2)_2CHO$	Butanal	−99	76	Solúvel
$CH_3(CH_2)_3CHO$	Pentanal	−91,5	102	Pouco solúvel
$CH_3(CH_2)_4CHO$	Hexanal	−51	131	Pouco solúvel
C_6H_5CHO	Benzaldeído	−26	178	Pouco solúvel
$C_6H_5CH_2CHO$	Fenilacetaldeído	33	193	Pouco solúvel
CH_3COCH_3	Acetona	−95	56,1	∞
$CH_3COCH_2CH_3$	Butanona	−86	79,6	Muito solúvel
$CH_3COCH_2CH_2CH_3$	2-Pentanona	−78	102	Solúvel
$CH_3CH_2COCH_2CH_3$	3-Pentanona	−39	102	Solúvel
$C_6H_5COCH_3$	Acetofenona	21	202	Insolúvel
$C_6H_5COC_6H_5$	Benzofenona	48	306	Insolúvel

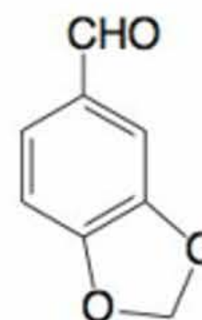
A Tabela 16.1 relaciona as propriedades físicas de diversos aldeídos e cetonas comuns. Alguns aldeídos obtidos de fontes naturais têm fragrâncias bem agradáveis. Alguns deles, em adição àqueles que foram mencionados no início do capítulo, são vistos a seguir.



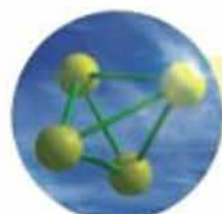
Salicilaldeído (extraído do ulmeiro)



Citronelal (o aroma de limão em certas plantas)



Piperonal (sintetizado a partir do safrol; odor de heliotropium)



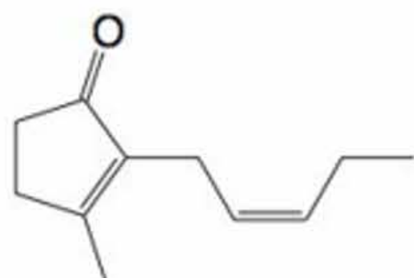
A QUÍMICA DE ...

Aldeídos e Cetonas em Perfumes

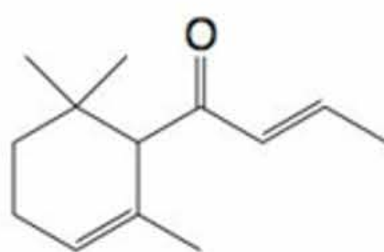
Muitos aldeídos e cetonas têm fragrâncias agradáveis e, por causa disso, encontraram uso em perfumes. Originalmente, os ingredientes para perfumes vinham de fontes naturais tais como óleos essenciais (Seção 23.3), mas com o desenvolvimento da síntese em química orgânica no século XIX, muitos ingredientes atualmente utilizados em perfumes resultam da criatividade de químicos de laboratório.

Profissionais da arte da perfumaria, aqueles que formulam perfumes, falam de seus ingredientes em uma linguagem derivada da música. O armário que guarda os frascos contendo os compostos que o perfumista mistura é chamado de "órgão". Os ingredientes em si são descritos como tendo determinadas "notas". Por exemplo, diz-se que substâncias altamente voláteis apresentam "notas de cabeça", aquelas não tão voláteis e, geralmente, associadas com flores, diz-se que têm "notas de coração" e os ingredientes menos voláteis, geralmente com aromas de madeira, balsâmicos ou de almíscar, são descritos como "notas de fundo".*

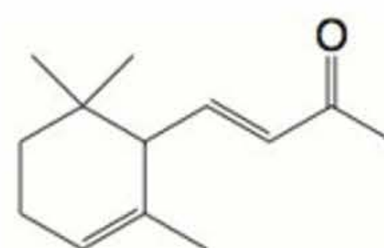
A (*Z*)-jasmona (com a fragrância de jasmim) e a α-damascona (fragrância de rosas) têm "notas de coração", assim como as iononas (com a fragrância de violetas). Todas essas cetonas podem ser obtidas a partir de fontes naturais.



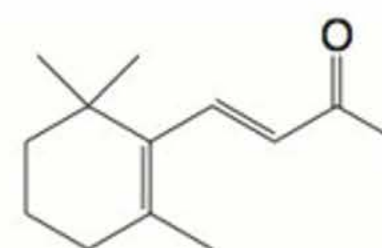
(*Z*)-Jasmona



α-Damascona

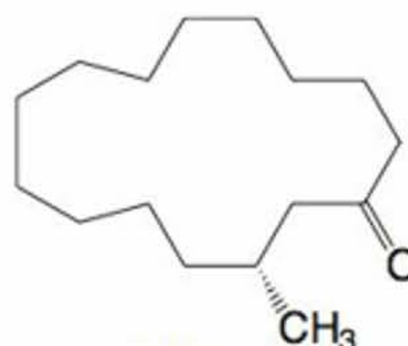


α-Ionona



β-Ionona

Duas cetonas de fontes naturais exóticas são a muscona (do cervo almiscareiro do Himalaia) e a civetona (do gato-de-algália africano).



Muscona



Civetona

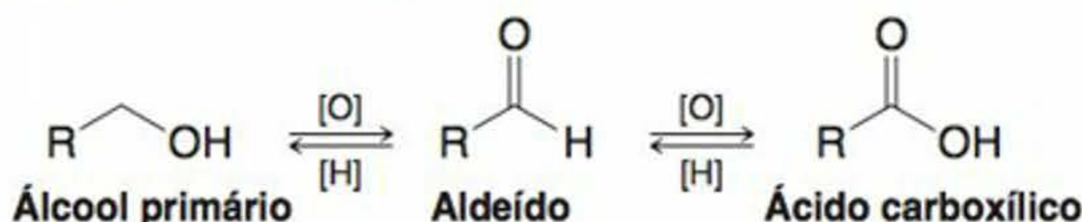
A estereoquímica tem uma influência marcante nos aromas. Por exemplo, o enantiômero (*R*) da muscona (representado anteriormente) é descrito como tendo um "rico e poderoso aroma de almíscar", enquanto o enantiômero (*S*) é descrito como "pobre e menos forte". O enantiômero (*R*) da α-damascona tem um aroma de pétala de rosa com mais notas de maçã e de frutas do que o enantiômero (*S*).

*Para uma abordagem aprofundada da indústria de perfumaria, veja Fortineau, A.-D. "Chemistry Perfumes Your Daily Life," *J. Chem. Educ.*, 2004, *81*, 45-50.

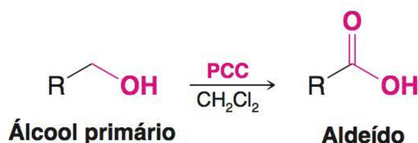
16.4 *Síntese de Aldeídos*

16.4A Aldeídos por Oxidação de Álcoois Primários

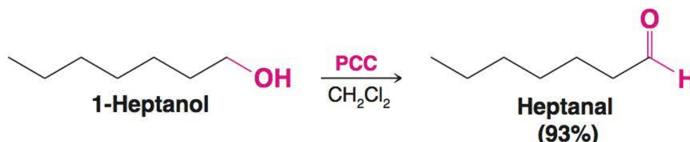
- O estado de oxidação de um aldeído se situa entre o de um álcool primário e o de um ácido carboxílico (Seção 12.4A).



Aldeídos podem ser preparados a partir de álcoois primários pela oxidação com clorocromato de piridínio ($C_5H_5NH^+CrO_3Cl^-$ ou PCC):



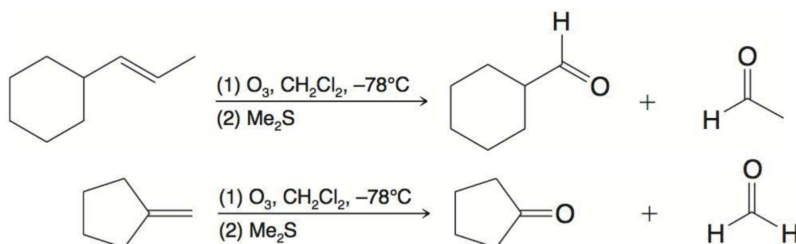
Um exemplo do uso de PCC na síntese de um aldeído é a oxidação do 1-heptanol a heptanal:



16.4B Aldeídos por Ozonólise de Alquenos

- Alquenos podem ser clivados por ozonólise de sua dupla ligação (Seção 8.17B). Os produtos são aldeídos e cetonas.

No Capítulo 8 também vimos como esse processo pode ser usado na determinação da estrutura. Os seguintes exemplos ilustram a síntese de aldeídos pela ozonólise de alquenos.

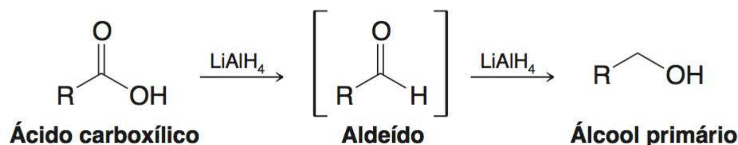


16.4C Aldeídos por Redução de Cloretos de Acila, Ésteres e Nitrilas

Teoricamente, deveria ser possível preparar aldeídos pela redução de ácidos carboxílicos. Na prática, isso não é possível com o reagente normalmente utilizado para reduzir um ácido carboxílico, o hidreto de lítio e alumínio ($LiAlH_4$ ou LAH).

- Quando qualquer ácido carboxílico é tratado com LAH, ele é diretamente reduzido até o álcool primário.
- Isso acontece porque o LAH é um agente redutor muito poderoso e os aldeídos são muito facilmente reduzidos.

Qualquer aldeído que poderia ser formado na mistura reacional é imediatamente reduzido pelo LAH ao álcool primário. (Não adianta utilizar a quantidade estequiométrica de LAH, porque assim que algumas poucas moléculas de aldeído são inicialmente formadas na mistura reacional haverá ainda muito LAH presente que ainda não reagiu e que irá reduzir o aldeído.)

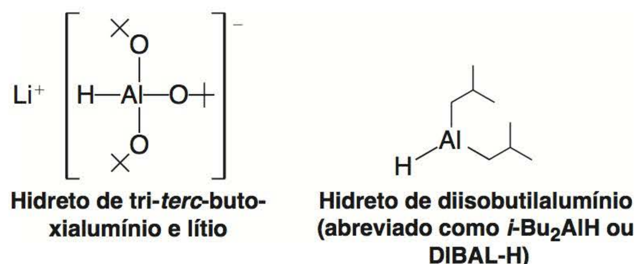


O segredo para o sucesso aqui é não utilizar um ácido carboxílico, mas utilizar um derivado de um ácido carboxílico que seja mais facilmente reduzido e um derivado do hidreto de alumínio que seja menos reativo do que o LAH.

- Os cloretos de acila (RCOCl), os ésteres (RCO_2R') e as nitrilas (RCN) são todos facilmente preparados a partir de ácidos carboxílicos (Capítulo 17) e todos eles são mais facilmente reduzidos.

(Os cloretos de acila, os ésteres e as nitrilas, todos têm também o mesmo estado de oxidação que os ácidos carboxílicos. Convença-se disso aplicando os princípios que você aprendeu na Seção 12.2A.)

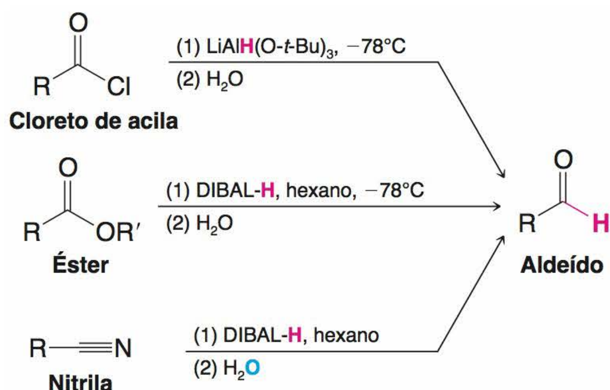
- Dois derivados do hidreto de alumínio que são menos reativos do que o LAH, em parte porque eles são muito mais estericamente impedidos, são o **hidreto de tri-*terc*-butoxialumínio e lítio e o hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H):**



Hidreto de tri-*terc*-butoxialumínio e lítio

Hidreto de diisobutilalumínio (abreviado como *i*-Bu_2AlH ou DIBAL-H)

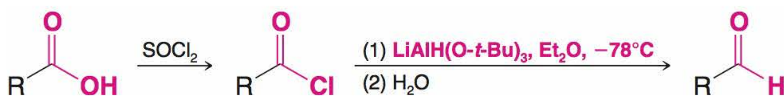
- O esquema a seguir resume como o hidreto de tri-*terc*-butoxialumínio e lítio e o DIBAL-H podem ser utilizados para sintetizar aldeídos a partir dos derivados de ácidos:



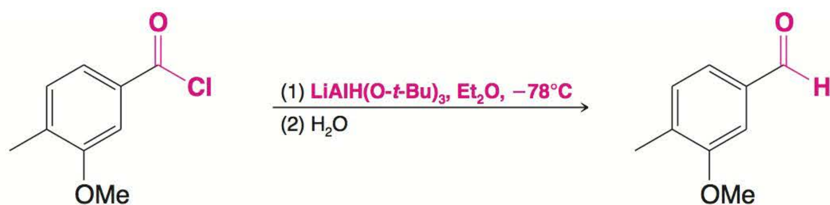
Examinaremos agora cada uma dessas sínteses de aldeídos mais detalhadamente.

Aldeídos a Partir de Cloretos de Acila: RCOCl → RCHO

- Os cloretos de acila podem ser reduzidos a aldeídos através do tratamento com $LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$, hidreto de tri-*terc*-butoxialumínio e lítio, a –78°C.
- Os ácidos carboxílicos podem ser convertidos a cloretos de acila utilizando-se $SOCl_2$ (veja a Seção 15.7).



O exemplo a seguir é específico:



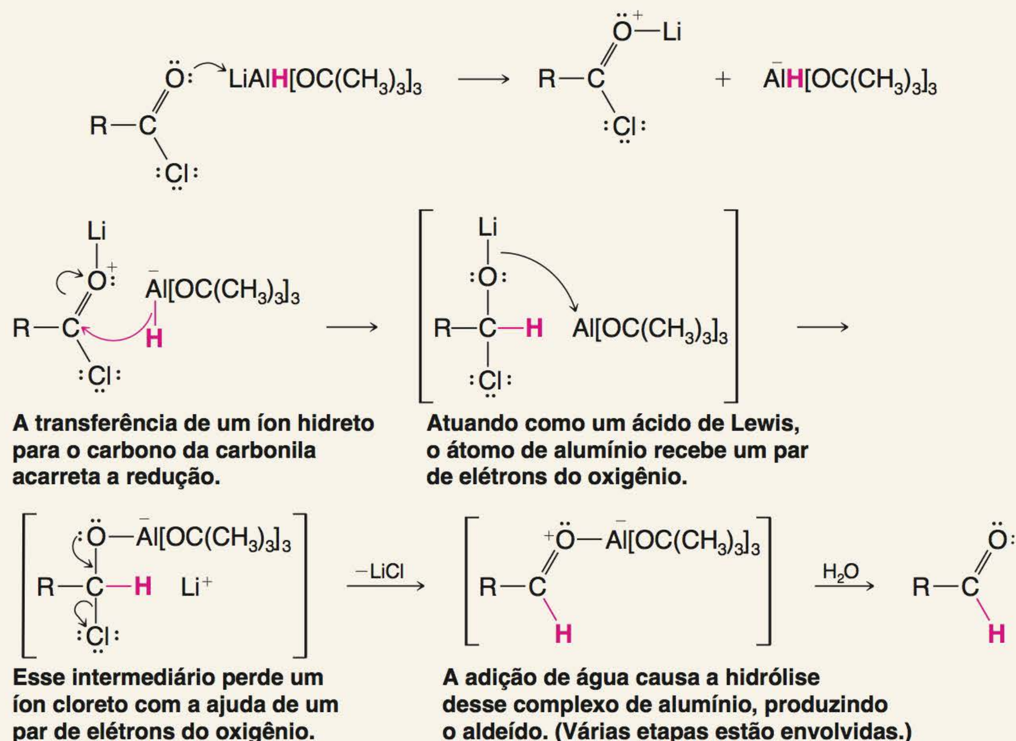
Cloreto de 3-metoxi-4-metilbenzoíla **3-Metoxi-4-metilbenzaldeído**

Mecanisticamente, a redução é realizada pela transferência de um íon hidreto do átomo de alumínio para o carbono da carbonila do cloreto de acila (veja a Seção 12.3). A hidrólise subsequente libera o aldeído.



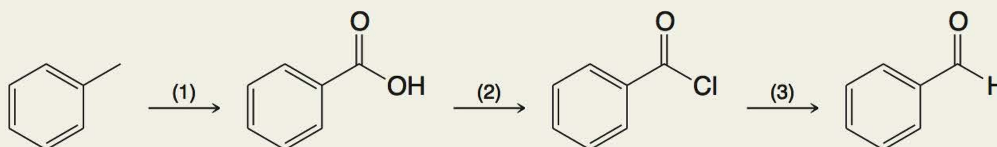
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Redução de um Cloreto de Acila a um Aldeído



Problema Resolvido 16.2

Forneça os reagentes para as transformações (1), (2) e (3).



ESTRATÉGIA E RESPOSTA Em (1), temos que oxidar o metilbenzeno a ácido benzoico. Para fazer isso usamos permanganato de potássio a quente em solução básica seguido de tratamento ácido (veja a Seção 15.13C). Para (2), temos que converter um ácido carboxílico em um cloreto de ácido. Para essa transformação usamos cloreto de tionila ou pentacloreto de fósforo (veja a Seção 15.7). Para (3), temos que reduzir um cloreto de ácido a um aldeído. Para isso usamos hidreto de tri-*terc*-butoxialumínio e lítio (veja anteriormente).

Aldeídos a Partir de Ésteres e Nitrilas: $RCO_2R' \rightarrow RCHO$ e $RC\equiv N \rightarrow RCHO$

- Tanto os ésteres quanto as nitrilas podem ser reduzidos a aldeídos através da utilização de DIBAL-H.

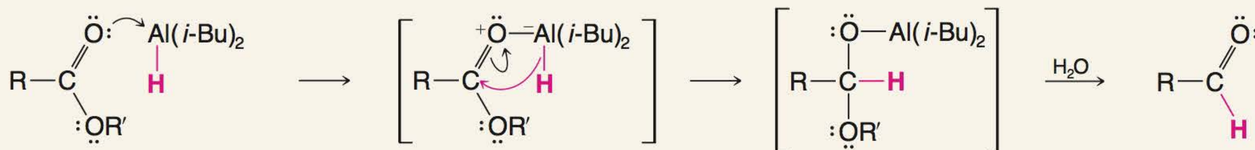
Quantidades cuidadosamente controladas de DIBAL-H têm que ser utilizadas para evitar redução subsequente do aldeído, e a redução do éster tem que ser realizada a baixas temperaturas. Ambas as reduções resultam na formação de um intermediário relativamente está-

vel através da adição de um íon hidreto ao carbono da carbonila do éster ou ao carbono do grupo —C≡N da nitrila. A hidrólise do intermediário libera o aldeído. Esquematicamente, as reações podem ser visualizadas da seguinte maneira.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Redução de um Éster a um Aldeído



O átomo de alumínio recebe um par de elétrons do átomo de oxigênio da carbonila através de uma reação do tipo ácido–base de Lewis

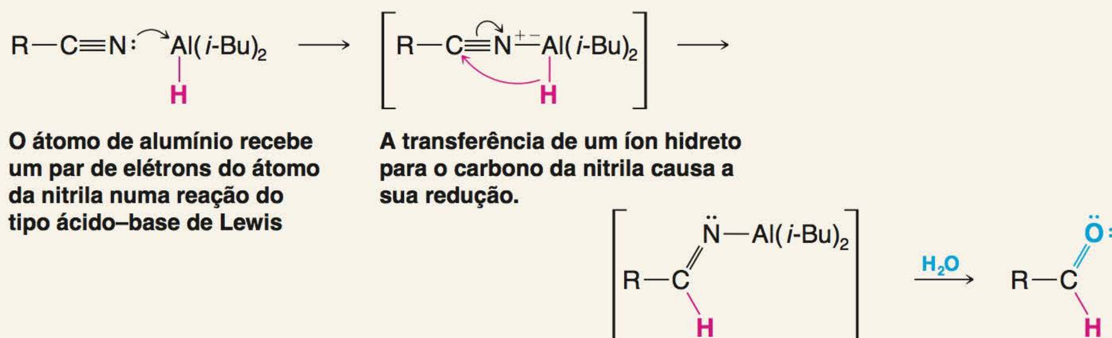
A transferência de um íon hidreto para o carbono da carbonila acarreta a sua redução.

A adição de água no final da reação hidrolisa o complexo de alumínio e produz o aldeído.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Redução de uma Nitrila a um Aldeído

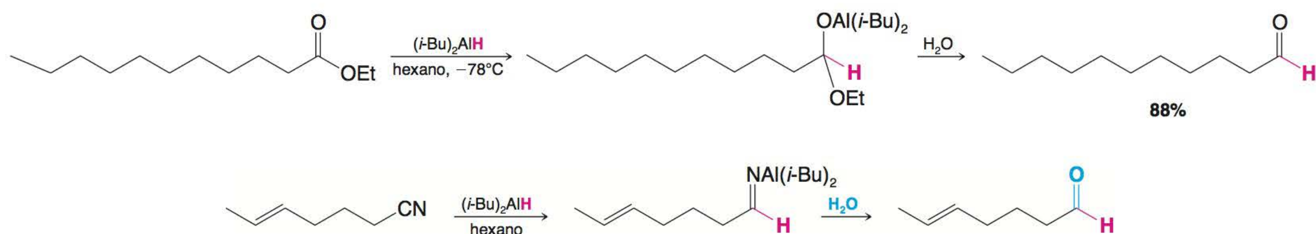


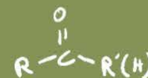
O átomo de alumínio recebe um par de elétrons do átomo da nitrila numa reação do tipo ácido–base de Lewis

A transferência de um íon hidreto para o carbono da nitrila causa a sua redução.

A adição de água no final da reação hidrolisa o complexo de alumínio e produz o aldeído. (Muitas etapas estão envolvidas. Veja a Seção 16.8 relativa a iminas.)

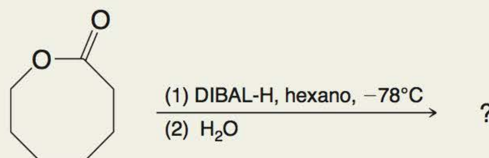
Os seguintes exemplos específicos ilustram essas sínteses:



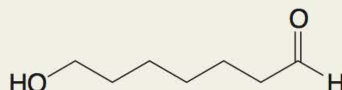


Problema Resolvido 16.3

Qual é o produto da seguinte reação?

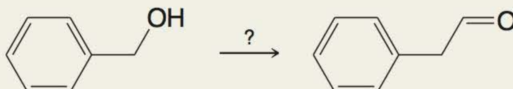


ESTRATÉGIA E RESPOSTA O produto de partida é um éster cíclico, de modo que o produto seria um aldeído que também contém um grupo hidroxila de álcool.

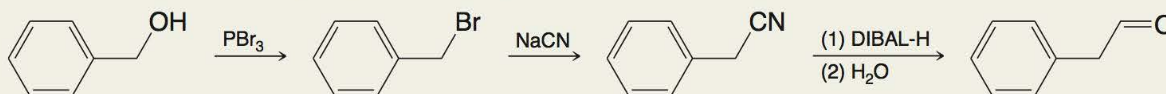


Problema Resolvido 16.4

Partindo do álcool benzílico, proponha uma síntese para o feniletanal.



ESTRATÉGIA E RESPOSTA Converta o álcool benzílico em brometo de benzila com PBr_3, então substitua o brometo por cianeto através de uma reação S_N2. Finalmente, reduza a nitrila a feniletanal.



Mostre como você sintetizaria o propanal a partir de cada um dos seguintes compostos: **(a)** 1-propanol e **(b)** ácido propanoico ($CH_3CH_2CO_2H$).

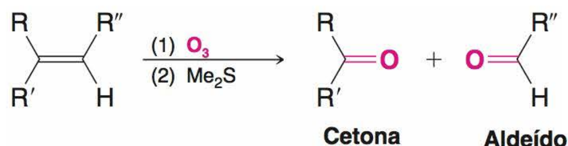
Problema de Revisão 16.3

16.5 *Síntese de Cetonas*

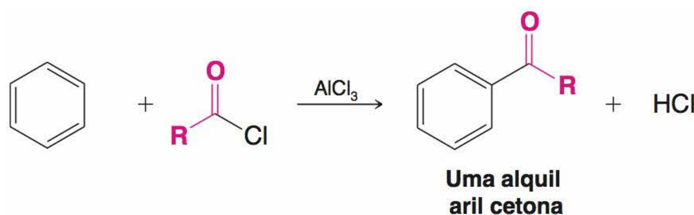
16.5A Cetonas a Partir de Alquenos, Arenos e Álcoois Secundários

Vimos, em capítulos anteriores, três métodos de laboratório para a preparação de cetonas:

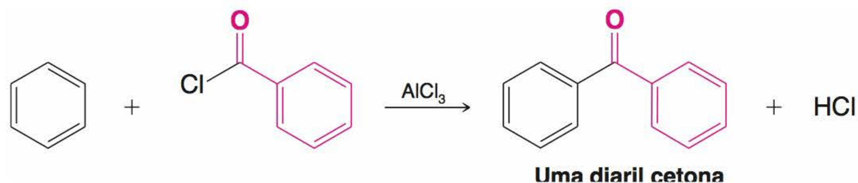
1. Cetonas (e aldeídos) através da ozonólise de alquenos (abordada na Seção 8.17B).



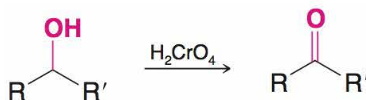
2. Cetonas a partir de arenos através das acilações de Friedel–Crafts (abordada na Seção 15.7). Por exemplo:



Alternativamente,



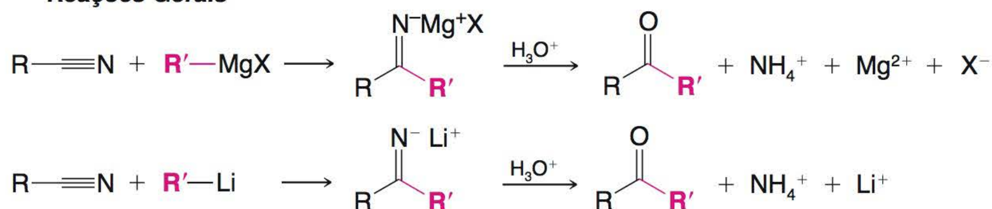
3. Cetonas a partir de álcoois secundários através de oxidação (abordada na Seção 12.4):



16.5B Cetonas a Partir de Nitrilas

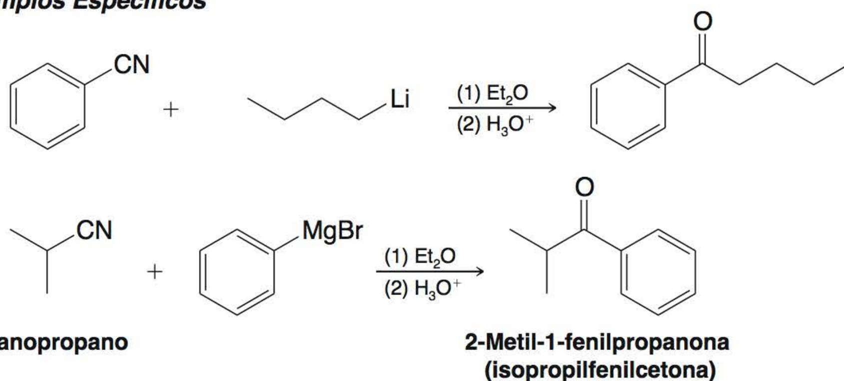
O tratamento de uma nitrila (R—C≡N) ou com um reagente de Grignard ou um reagente de organolítio, seguido por hidrólise, produz uma cetona.

Reações Gerais

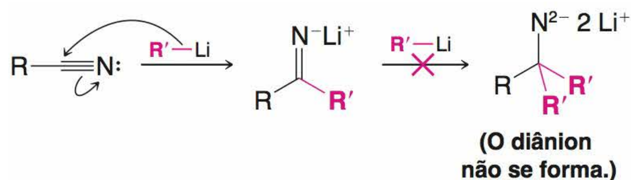


O mecanismo para a etapa de hidrólise ácida é o inverso daquele que estudaremos para a formação de imina na Seção 16.8A.

Exemplos Específicos



Apesar de uma nitrila ter uma ligação tripla, a adição do reagente de Grignard ou de lítio ocorre apenas uma vez. O motivo: se a adição ocorresse duas vezes, isto colocaria uma carga negativa dupla sobre o nitrogênio.

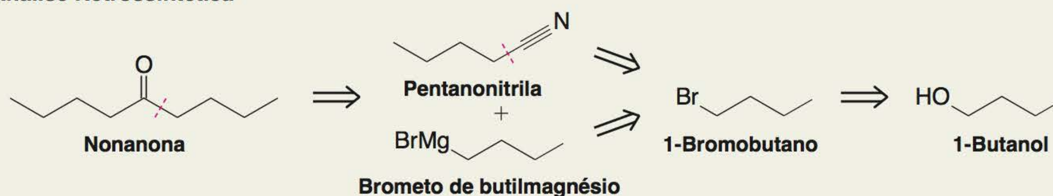


Problema Resolvido 16.5

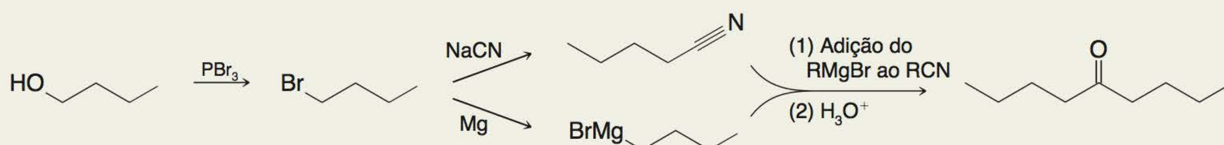
ILUSTRANDO UMA SÍNTESE EM ETAPAS MÚLTIPLAS Com o 1-butanol como seu único composto orgânico de partida, projete uma síntese da 5-nonanona. Comece escrevendo uma análise retrossintética.

RESPOSTA A desconexão retrossintética da 5-nonanona sugere o brometo de butilmagnésio e a pentanonitrila como precursores imediatos. O brometo de butilmagnésio pode, por sua vez, ser sintetizado a partir do 1-bromobutano. A pentanonitrila também pode ser sintetizada a partir do 1-bromobutano, via reação S_N2 do 1-bromobutano com cianeto. Para começar a síntese, o 1-bromobutano pode ser preparado a partir do 1-butanol através da reação com o tribrometo de fósforo.

Análise Retrossintética

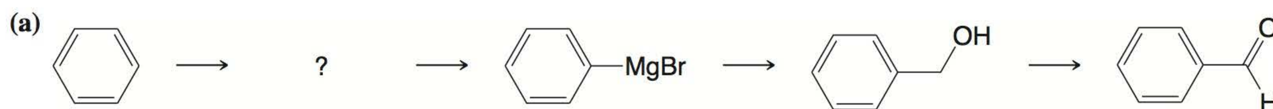


Síntese

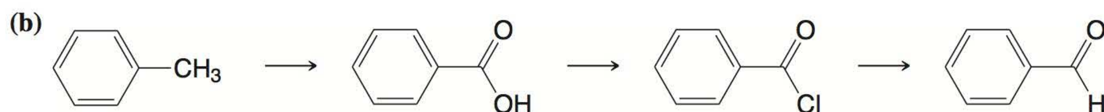


Forneça os reagentes e indique os intermediários para cada uma das seguintes sínteses. *Problema de Revisão 16.4*

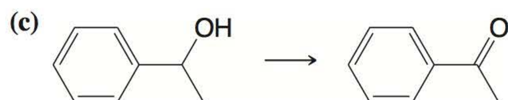
(a)



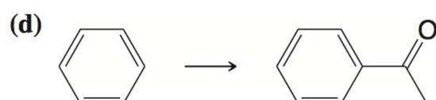
(b)



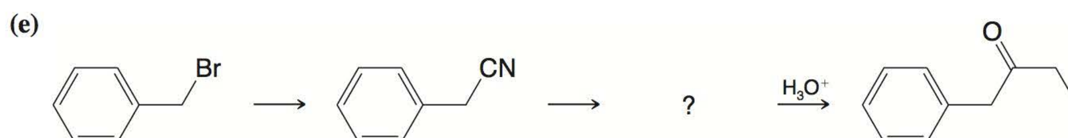
(c)



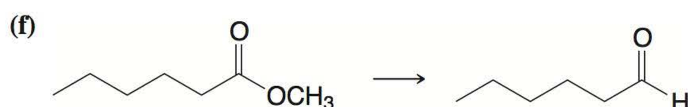
(d)



(e)



(f)



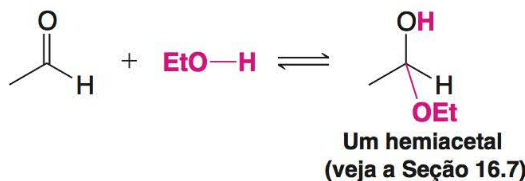
16.6 Adição Nucleofílica à Ligação Dupla Carbono–Oxigênio

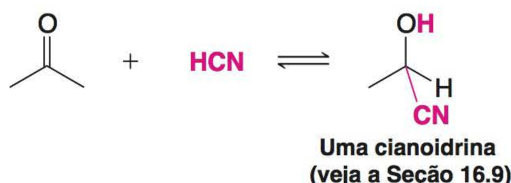
- A reação mais característica de aldeídos e cetonas é a *adição nucleofílica* à ligação dupla carbono-oxigênio.

Reação Geral

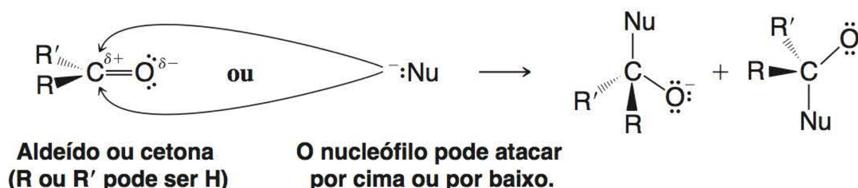


Exemplos Específicos





Os aldeídos e cetonas são especialmente suscetíveis à adição nucleofílica por causa das características estruturais que abordamos na Seção 12.1, que são mostradas a seguir.



- O arranjo trigonal plano dos grupos em torno do átomo de carbono da carbonila significa que o átomo de carbono da carbonila está relativamente aberto ao ataque por cima ou por baixo do plano do grupo carbonila (veja anteriormente).
- A carga positiva no átomo de carbono da carbonila significa que ele é especialmente suscetível ao ataque por um nucleófilo.
- A carga negativa no oxigênio da carbonila significa que a adição nucleofílica é suscetível à catálise ácida.

A adição nucleofílica à ligação dupla carbono–oxigênio ocorre, portanto, em uma de duas maneiras gerais.

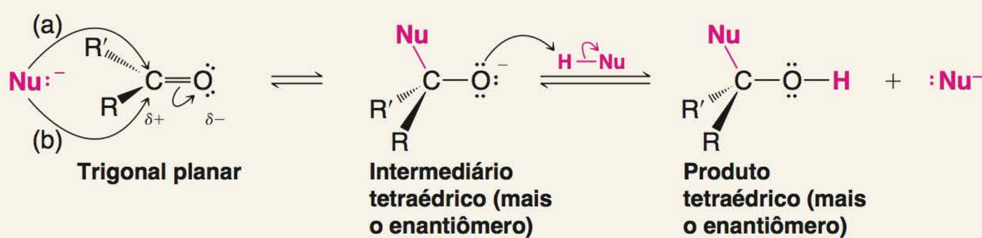
1. **Quando o reagente é um nucleófilo forte** ($Nu:^-$), a adição geralmente ocorre da seguinte maneira (veja o mecanismo a seguir): convertendo o aldeído ou a cetona trigonal plana em um produto tetraédrico.

   Nesse tipo de adição, o nucleófilo utiliza seu par de elétrons para formar uma ligação com o átomo de carbono da carbonila. À medida que isso acontece, o par de elétrons da ligação π carbono–oxigênio se desloca para o átomo de oxigênio eletronegativo da carbonila e os estados de hibridização tanto do carbono quanto do oxigênio mudam de sp^2 para sp^3. ***O aspecto importante dessa etapa é a capacidade do átomo de oxigênio da carbonila em acomodar o par de elétrons da ligação dupla carbono–oxigênio.***



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Adição de um Nucleófilo Forte a um Aldeído ou Cetona



Nessa etapa o nucleófilo forma uma ligação com o carbono através da doação de um par de elétrons pela face superior ou inferior do grupo carbonila [caminho (a) ou (b)]. Um par de elétrons se desloca para o oxigênio.

Na segunda etapa o oxigênio do alcóxido, em função de sua elevada basicidade, remove um próton do H–Nu ou de algum outro ácido presente.

Na segunda etapa, o átomo de oxigênio recebe um próton. Isso acontece porque o átomo de oxigênio é agora muito mais básico; ele tem uma carga negativa completa como um ânion alcóxido.

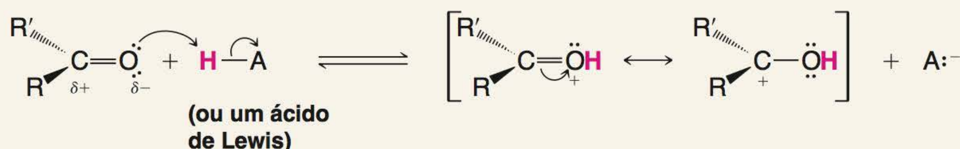
2. **Quando um catalisador ácido está presente e o nucleófilo é fraco**, a reação do oxigênio da carbonila com o ácido aumenta a eletrofilicidade do grupo carbonila.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

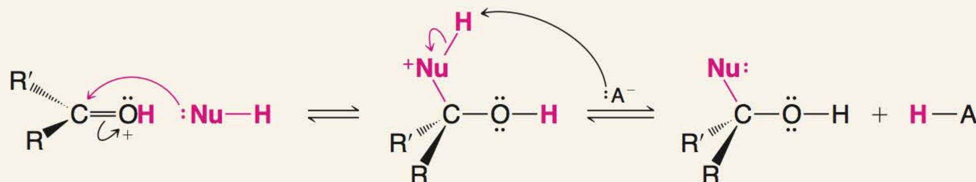
Adição Nucleofílica Catalisada por Ácido a um Aldeído ou Cetona

Etapa 1



Nessa etapa um par de elétrons do oxigênio da carbonila recebe um próton do ácido (ou se associa a um ácido de Lewis) formando um cátion oxônio. O carbono do cátion oxônio é mais suscetível ao ataque nucleofílico do que a carbonila da acetona de partida.

Etapa 2



Na primeira dessas duas etapas o cátion oxônio recebe um par de elétrons do nucleófilo. Na segunda etapa, uma base remove um próton do átomo positivamente carregado, regenerando o ácido.

Esse mecanismo opera quando os compostos carbonílicos são tratados com *ácidos fortes* na presença de *nucleófilos fracos*. Na primeira etapa, o ácido doa um próton a um par de elétrons do átomo de oxigênio da carbonila. O composto carbonílico protonado resultante, um **cátion oxônio**, é muito reativo frente ao ataque nucleofílico ao átomo de carbono da carbonila porque o átomo de carbono da carbonila possui mais carga positiva do que ele possui no composto não protonado.

Dica Útil

Qualquer composto contendo um átomo de oxigênio positivamente carregado que forma três ligações covalentes é um cátion *oxônio*.

16.6A Reversibilidade das Adições Nucleofílicas à Ligação Dupla Carbono–Oxigênio

- Muitas adições nucleofílicas às ligações duplas carbono–oxigênio são reversíveis; os resultados globais dessas reações dependem, portanto, da posição de um equilíbrio.

Isto contrasta enormemente com a maioria das adições eletrofílicas às ligações duplas carbono-carbono e com as substituições nucleofílicas em átomos de carbono saturados. As últimas reações são basicamente irreversíveis, e os resultados globais são função das velocidades relativas das reações.

16.6B Reatividade Relativa: Aldeídos contra Cetonas

- Em geral, os aldeídos são mais reativos nas adições nucleofílicas do que as cetonas. Tanto os fatores estéricos quanto os eletrônicos favorecem os aldeídos.

Fatores Estéricos Nos aldeídos, onde um grupo é um átomo de hidrogênio, o carbono central do produto tetraédrico formado a partir do aldeído é menos impedido e o produto é mais estável. A formação do produto, consequentemente, é favorecida no equilíbrio. Com as cetonas, os dois substituintes alquila no carbono da carbonila provocam maior impedimento estérico no produto tetraédrico e o tornam menos estável. Portanto, uma concentração menor do produto está presente no equilíbrio.

Fatores Eletrônicos Uma vez que os grupos alquila são doadores de elétrons, os aldeídos são mais reativos em termos eletrônicos também. Os aldeídos têm apenas um grupo doador de elétrons para neutralizar parcialmente e, com isso, estabilizar a carga positiva no seu átomo de carbono da carbonila. As cetonas têm dois grupos doadores de elétrons e são mais estabilizadas. A maior estabilização da cetona (o reagente) em relação ao seu produto significa que a constante de equilíbrio para a formação do produto tetraédrico a partir de uma cetona é menor e a reação é menos favorável:

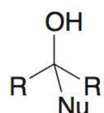


O carbono da carbonila de uma cetona é menos positivo porque possui dois grupos alquila doadores de elétrons.

Por outro lado, substituintes retiradores de elétrons (por exemplo, grupos —CF_3 ou —CCl_3) fazem com que o carbono da carbonila seja mais positivo (e o composto de partida se torne menos estável) fazendo com que a reação de adição seja mais favorável.

16.6C Produtos de Adição Podem Sofrer Reações Subsequentes

A adição nucleofílica a uma ligação dupla carbono-oxigênio pode levar a um produto que é estável sob as condições de reação que empregamos. Se esse é o caso somos então capazes de isolar os produtos com a seguinte estrutura geral:



Em outras reações o produto formado inicialmente pode ser instável e sofrer reações subsequentes espontaneamente. Uma reação subsequente comum é uma *reação de eliminação*, especialmente a *desidratação*. Mesmo se o produto de adição inicial é estável



podemos realizar deliberadamente uma reação subsequente através da nossa escolha das condições de reação.

Problema de Revisão 16.5

A reação de um aldeído ou cetona com um reagente de Grignard (Seção 12.8) é uma adição nucleofílica à ligação dupla carbono-oxigênio. **(a)** Qual é o nucleófilo? **(b)** A parte do magnésio do reagente de Grignard desempenha um importante papel nessa reação. Qual é a sua função? **(c)** Que produto é formado inicialmente? **(d)** Que produto se forma quando a água é adicionada?

Problema de Revisão 16.6

As reações de aldeídos e cetonas com $LiAlH_4$ e $NaBH_4$ (Seção 12.3) são adições nucleofílicas ao grupo carbonila. Qual é o nucleófilo nessas reações?

16.7 *A Adição de Álcoois: Hemiacetais e Acetais*

- Aldeídos e cetonas reagem com álcoois para formar **hemiacetais** e **acetais** através de uma reação de equilíbrio.

16.7A Hemiacetais

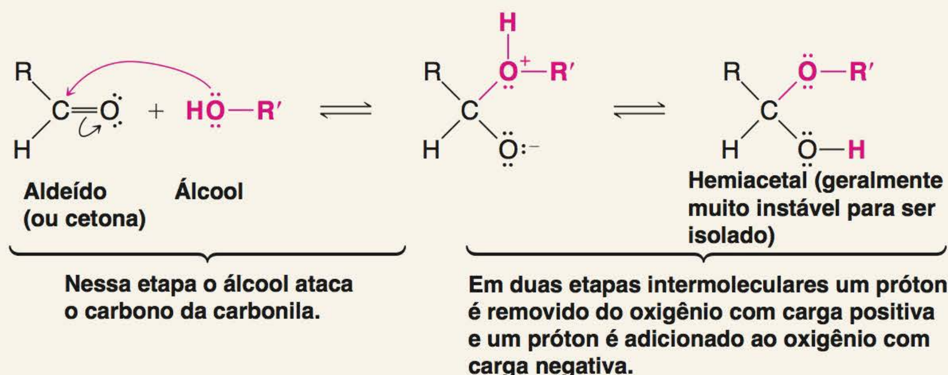
- As características estruturais essenciais de um **hemiacetal** são um grupo —OH e um grupo —OR ligados ao mesmo átomo de carbono.

O hemiacetal resulta da adição nucleofílica do oxigênio de um álcool ao carbono da carbonila do aldeído ou cetona.

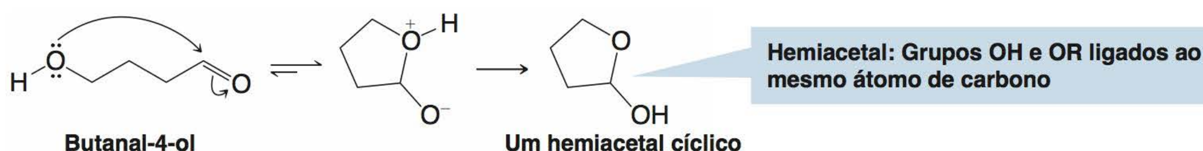


UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

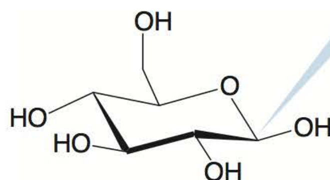
Formação de Hemiacetal



- Muitos hemiacetais de cadeia aberta não são suficientemente estáveis para permitir o seu isolamento. No entanto, os hemiacetais cíclicos com anéis de cinco ou seis membros são geralmente muito mais estáveis:

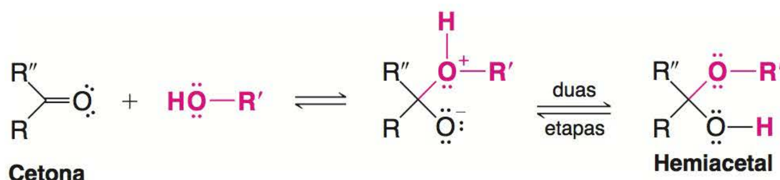


A maior parte dos açúcares simples (Capítulo 22) existe basicamente em uma forma hemiacetal cíclica. A glicose é um exemplo:



(+)-Glicose
(um hemiacetal cíclico)

Independentemente se a carbonila reagente é um aldeído ou uma cetona, o produto com um grupo —OH e um grupo —OR é chamado um **hemiacetal**.

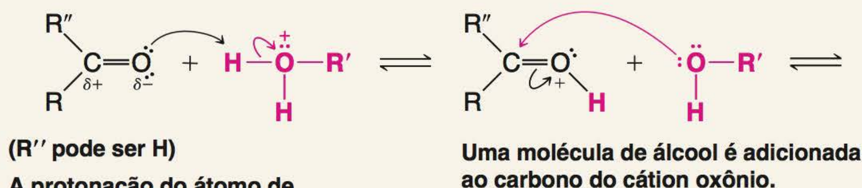


- A formação de hemiacetais é catalisada por ácidos e bases.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

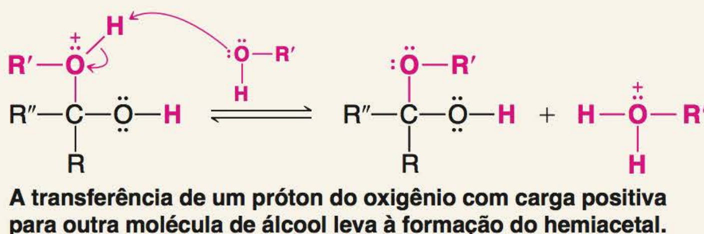
Formação de Hemiacetal Catalisada por Ácido



(R′′ pode ser H)

A protonação do átomo de oxigênio do aldeído ou da cetona torna o carbono da carbonila mais suscetível ao ataque nucleofílico. [O álcool protonado resulta da reação do álcool (presente em excesso) com o catalisador ácido, por exemplo, HCl gasoso (anidro).]

Uma molécula de álcool é adicionada ao carbono do cátion oxônio.

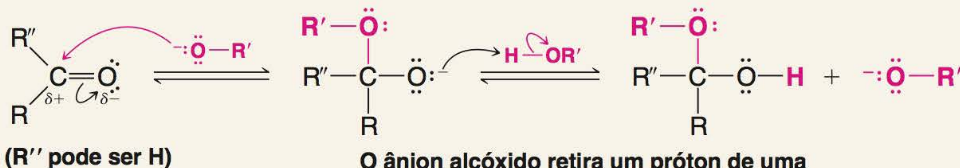


A transferência de um próton do oxigênio com carga positiva para outra molécula de álcool leva à formação do hemiacetal.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Formação de Hemiacetal Catalisada por Base



(R′′ pode ser H)

Um ânion alcóxido agindo como um nucleófilo ataca o átomo de carbono da carbonila. Um par de elétrons se desloca para o átomo de oxigênio, produzindo um novo ânion alcóxido.

O ânion alcóxido retira um próton de uma molécula de álcool para formar o hemiacetal, regenerando um ânion alcóxido.

Hidratos de Aldeídos: *gem*-Dióis A dissolução de um aldeído, como o acetaldeído, em água provoca o estabelecimento de um equilíbrio entre o aldeído e o seu **hidrato**. Esse hidrato é na realidade um 1,1-diol, chamado de um diol geminado (ou, de maneira mais simples, um *gem*-diol).

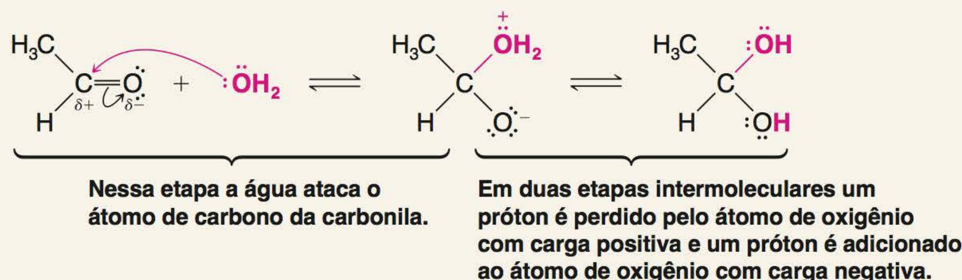


O *gem*-diol resulta de uma adição nucleofílica de água ao grupo carbonila do aldeído.



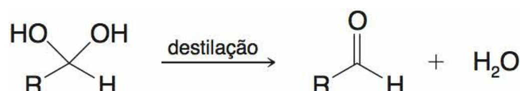
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Formação de Hidrato

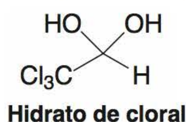


O equilíbrio para a adição de água à maioria das cetonas é desfavorável, enquanto alguns aldeídos (por exemplo, o formaldeído) existem principalmente como o *gem*-diol em solução aquosa.

Não é possível isolar a maioria dos *gem*-dióis das soluções aquosas nas quais eles são formados. A evaporação da água, por exemplo, simplesmente desloca o equilíbrio global para a direita e o *gem*-diol (ou hidrato) reverte-se ao composto carbonílico:



Os compostos com fortes grupos retiradores de elétrons ligados ao grupo carbonila podem formar *gem*-dióis estáveis. Um exemplo é o composto chamado de hidrato de cloral:



Hidrato de cloral

Problema de Revisão 16.7

A dissolução de formaldeído em água leva a uma solução contendo basicamente o *gem*-diol $CH_2(OH)_2$. Mostre as etapas da sua formação a partir do formaldeído.

Problema de Revisão 16.8

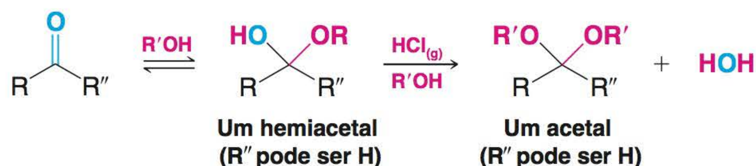
Quando a acetona é dissolvida em água contendo ^{18}O em vez de ^{16}O normal (ou seja, $H_2{}^{18}O$ em vez de $H_2{}^{16}O$), a acetona logo começa a adquirir ^{18}O e transforma-se em $CH_3C(={}^{18}O)CH_3$.

A formação dessa acetona com oxigênio marcado é catalisada por traços de ácidos fortes e por bases fortes (por exemplo, OH^-). Mostre as etapas que explicam tanto a reação catalisada por ácido quanto a reação catalisada por base.

16.7B Acetais

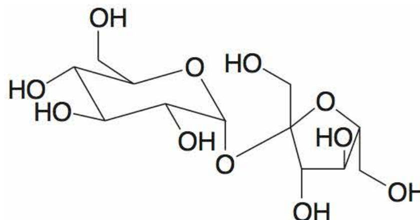
- Um **acetal** possui dois grupos —OR ligados ao mesmo átomo de carbono.

Se tomarmos uma solução alcoólica de um aldeído (ou cetona) e passarmos através dela uma pequena quantidade de HCl gasoso, forma-se o hemiacetal e, então, o hemiacetal reage com um segundo equivalente molar do álcool para produzir um **acetal**.



Problema de Revisão 16.9

A fórmula estrutural para a sacarose (açúcar comum) é mostrada a seguir. A sacarose possui dois grupamentos acetais. Identifique-os.



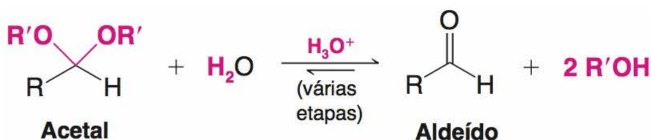
- O mecanismo para a formação do acetal envolve a formação do hemiacetal catalisada por ácido e, então, uma eliminação de água catalisada por ácido, seguida por uma segunda *adição* do álcool e a perda de um próton.
- Todas as etapas na formação de um acetal a partir de um aldeído são reversíveis.

Dica Útil

As condições de equilíbrio governam a formação e hidrólise de hemiacetais e acetais.

Se dissolvermos um aldeído em um grande excesso de um álcool anidro e adicionarmos uma pequena quantidade de um ácido anidro (por exemplo, HCl gasoso ou H_2SO_4 concentrado), o equilíbrio favorecerá fortemente a formação de um acetal. Após o equilíbrio ser estabelecido, podemos isolar o acetal neutralizando o ácido e evaporando o excesso de álcool.

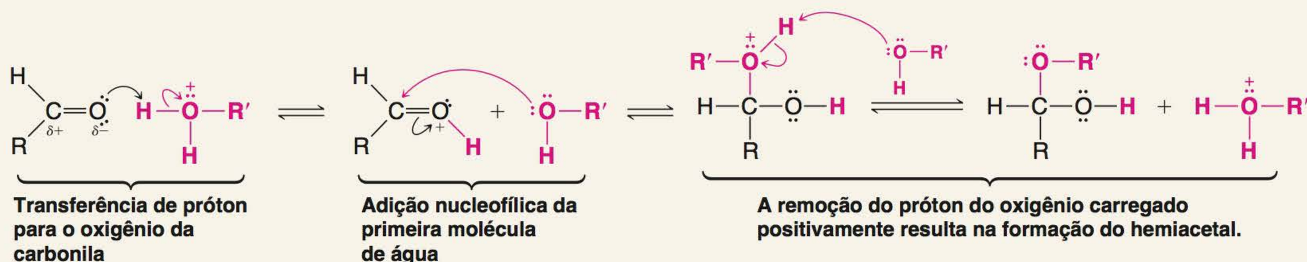
Se colocarmos, então, o acetal na água e adicionarmos uma quantidade catalítica de ácido, todas as etapas se invertem. Sob essas condições (um excesso de água), o equilíbrio favorece a formação do aldeído. O acetal sofre ***hidrólise***:

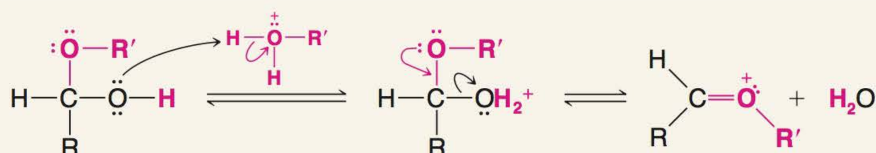




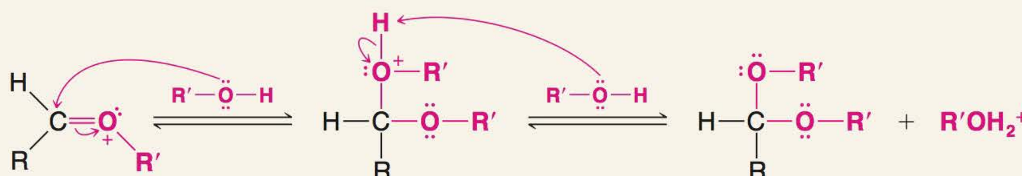
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Formação de Acetal Catalisada por Ácido





A protonação do grupo hidroxila leva à eliminação de água e à formação de um cátion oxônio altamente reativo.



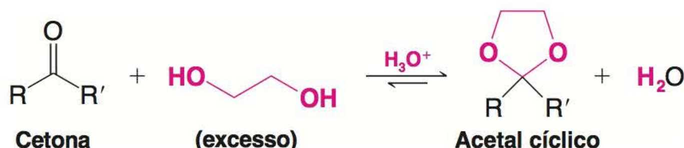
O ataque ao carbono do íon oxônio por uma segunda molécula do álcool, seguido pela remoção de um próton, leva à formação do acetal.

Escreva um mecanismo detalhado para a formação de um acetal a partir do benzaldeído e do metanol na presença de um catalisador ácido.

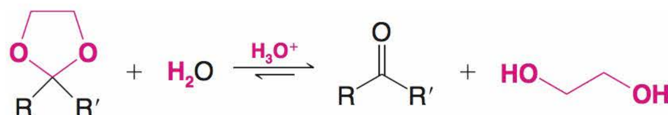
Problema de Revisão 16.10

Acetais Cíclicos

- A formação do acetal cíclico é favorecida quando uma cetona ou um aldeído é tratado com um excesso de um 1,2-diol e traços de ácido:



Essa reação também pode ser invertida pelo tratamento do acetal com ácido aquoso:



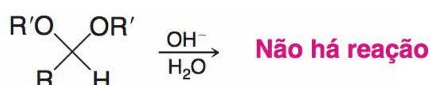
A formação do acetal não é favorecida quando cetonas são tratadas com álcoois simples e HCl gasoso.

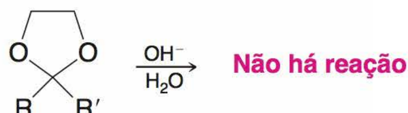
Proponha todas as etapas do mecanismo para a formação de um acetal cíclico a partir da acetona e do etileno glicol (1,2-etanodiol) na presença de HCl gasoso.

Problema de Revisão 16.11

16.7C Acetais São Usados como Grupos Protetores

- Apesar de os acetais serem hidrolisados a aldeídos e cetonas em ácido aquoso, ***eles são estáveis em soluções básicas***:





- Acetais são usados para proteger grupos aldeídos e cetonas de reações indesejadas em soluções básicas.

Dica Útil

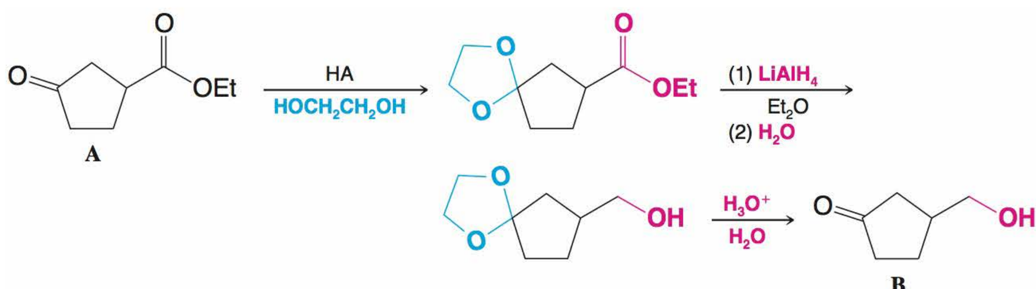
Grupos de proteção são ferramentas estratégicas para sínteses. Veja também as Seções 11.11D, 11.11E e 12.9.

Podemos converter um aldeído ou cetona em um acetal, realizar uma reação em alguma outra parte da molécula e, então, hidrolisar o acetal com ácido aquoso.

Como exemplo, vamos considerar o problema de converter



Os grupos cetônicos são mais facilmente reduzidos do que os grupos ésteres. Qualquer agente redutor (por exemplo, $LiAlH_4$ ou H_2/Ni) que pode reduzir o grupo éster em **A** também reduz o grupo cetônico. Mas se "protegermos" o grupo cetônico convertendo-o em um acetal cíclico (o grupo éster não reage), podemos reduzir o grupo éster em solução básica sem afetar o acetal cíclico. Depois de terminarmos a redução do éster, podemos hidrolisar o acetal cíclico e obter nosso produto desejado, **B**:

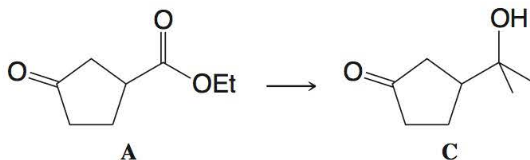


Problema de Revisão 16.12

Que produto seria obtido se **A** fosse tratado com hidreto de alumínio e lítio sem convertê-lo primeiramente em um acetal cíclico?

Problema de Revisão 16.13

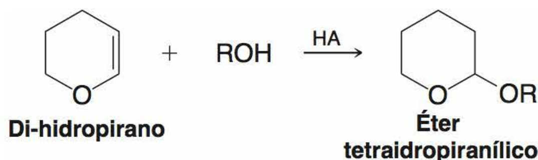
(a) Mostre como você poderia utilizar um acetal cíclico na realização da seguinte transformação:



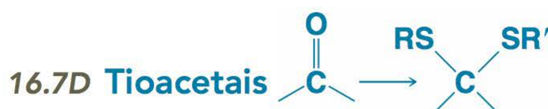
(b) Por que uma adição direta de brometo de metilmagnésio a **A** fracassaria em fornecer **C**?

Problema de Revisão 16.14

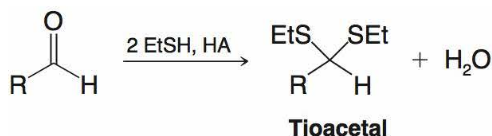
O di-hidropirano reage rapidamente com um álcool na presença de traços de HCl ou H_2SO_4 anidro para formar um éter tetraidropiranílico (THP):

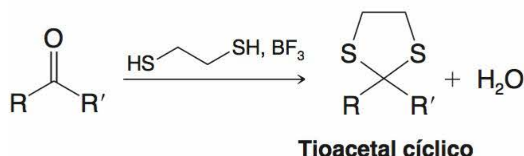


(a) Escreva um mecanismo plausível para essa reação. **(b)** Os éteres tetraidropiranílicos são estáveis em base aquosa, mas hidrolisam rapidamente em ácido aquoso para produzir o álcool original e um outro composto. Explique. (Qual é o outro composto?) **(c)** O grupo tetraidropiranila pode ser utilizado como um grupo protetor para álcoois e fenóis. Mostre como você o utilizaria em uma síntese do 5-metil-1,5-hexanodiol partindo do 4-cloro-1-butanol.

16.7D Tioacetais 

- Aldeídos e cetonas reagem com tióis para formar *tioacetais:*



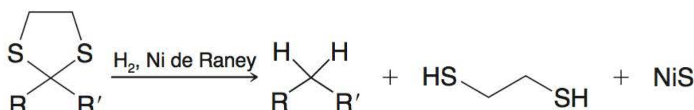


Os tioacetais são importantes em sínteses orgânicas porque eles reagem com o níquel de Raney para produzir hidrocarbonetos. O níquel de Raney é um catalisador especial de níquel que contém hidrogênio adsorvido.

Dica Útil

Um método para reduzir o grupo carbonila de aldeídos e cetonas para grupos —CH_2—.

- A formação de tioacetal com subsequente "dessulfurização" com hidrogênio e níquel de Raney nos fornece um método adicional para a conversão de grupos carbonila de aldeídos e cetonas em grupos —CH_2–:



Outro método que estudamos é a **redução de Clemmensen** (Seção 15.9).

Problema de Revisão 16.15

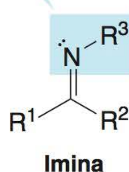
Mostre como você utilizaria a formação de tioacetal e a dessulfurização com níquel de Raney para converter: **(a)** ciclo-hexanona em ciclo-hexano e **(b)** benzaldeído em tolueno.

16.8 *A Adição de Aminas Primárias e Secundárias*

- Os aldeídos e cetonas reagem com aminas primárias para formar **iminas** e com aminas secundárias para formar **enaminas**.

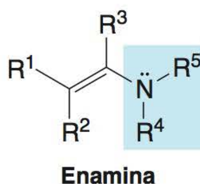
As iminas possuem uma ligação dupla carbono-nitrogênio. As enaminas possuem um grupo amino unido a uma ligação dupla carbono-carbono (elas são alqu*eno-aminas*).

A partir de uma amina primária

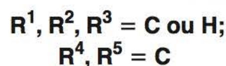


Imina

A partir de uma amina secundária



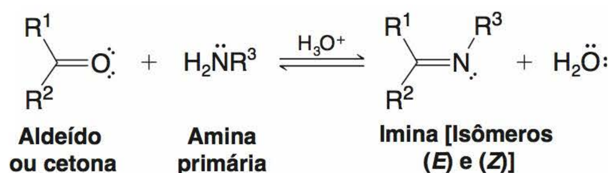
Enamina



R^1, R^2, R^3 = C ou H;
R^4, R^5 = C

16.8A Iminas

Uma equação geral para a formação de uma imina a partir de uma amina primária e de um aldeído ou cetona é mostrada aqui. A formação de imina é catalisada por ácido e o produto pode se formar como uma mistura de isômeros (*E*) e (*Z*):

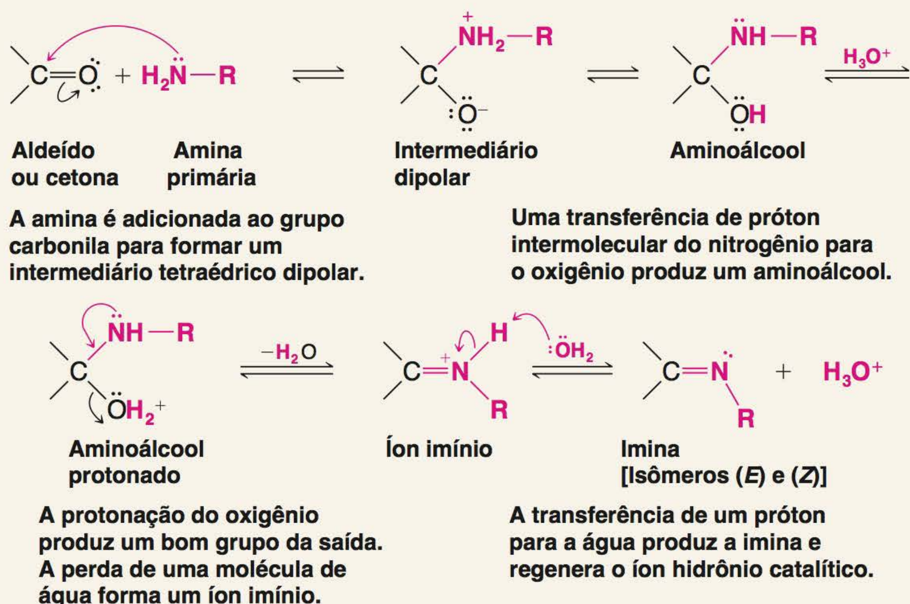


A formação de imina geralmente ocorre de maneira mais rápida entre pH 4 e 5 e é lenta em pH muito baixo ou muito alto. Podemos entender por que um catalisador ácido é necessário se considerarmos o mecanismo que foi proposto para a formação de imina. A etapa importante é aquela na qual o aminoálcool protonado perde uma molécula de água para tornar-se um íon imínio. Através da protonação do grupo álcool, o ácido converte um grupo de saída ruim (um grupo —OH) em um bom grupo de saída (um grupo $—OH_2^+$).



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Formação de Imina



A reação avança mais lentamente se a concentração de íon hidrônio é muito alta, porque a protonação da própria amina ocorre até uma extensão considerável; isso tem o efeito de diminuir a concentração do nucleófilo necessário na primeira etapa. Se a concentração do íon hidrônio é muito baixa, a reação torna-se mais lenta porque a concentração do aminoálcool protonado será mais baixa. Um pH entre 4 e 5 é um compromisso adequado.

A formação de imina ocorre em muitas reações bioquímicas porque as enzimas geralmente utilizam um grupo $—NH_2$ para reagir com um aldeído ou uma cetona. A formação de uma ligação do tipo imina é importante na bioquímica de fosfato piridoxal (que é relacionado à vitamina B_6; veja em "A Química de..." a seguir) e em uma etapa das reações que ocorrem durante o processo da visão (veja "A Fotoquímica da Visão", Seção 13.9).

Dica Útil

Veja "A Química de... Uma Vitamina Muito Versátil, Piridoxina (Vitamina B_6)" neste capítulo.

As iminas também são formadas como intermediários em uma síntese de laboratório útil de aminas que estudaremos na Seção 20.4.

16.8B Oximas e Hidrazonas

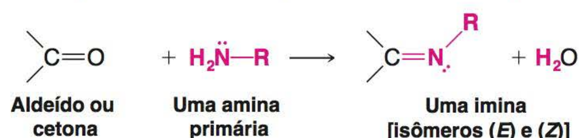
- Os compostos tais como a hidroxilamina (NH_2OH), a hidrazina (NH_2NH_2) e as hidrazinas substituídas, tais como a fenil-hidrazina ($C_6H_5NHNH_2$) e a 2,4-dinitrofenil-hidrazina, formam derivados C═N de aldeídos e cetonas.



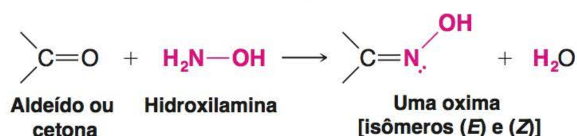
Esses derivados são chamados de oximas, hidrazonas, fenil-hidrazonas e 2,4-dinitrofenil-hidrazonas, respectivamente. Os mecanismos pelos quais esses derivados C=N se formam são semelhantes ao mecanismo para a formação de uma imina a partir de uma amina primária. Da mesma forma que com as iminas, a formação de isômeros (*E*) e (*Z*) é possível. A Tabela 16.2 mostra exemplos gerais dessas reações.

TABELA 16.2 **Reações de Aldeídos e Cetonas com Derivados de Amônia**

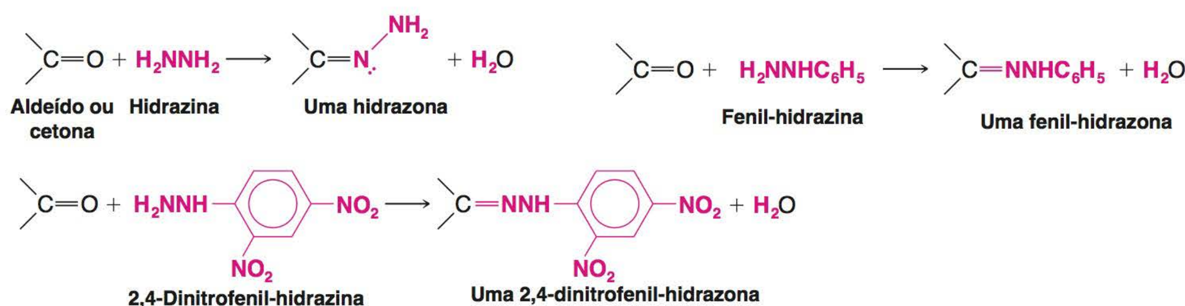
1. Formação de imina—reação com uma amina primária



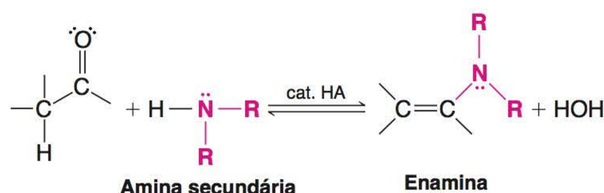
2. Formação de oxima—reação com hidroxilamina



3. Formação de hidrazonas e hidrazonas substituídas—reações com hidrazina, fenil-hidrazina e 2,4-dinitrofenil-hidrazina[cada derivado pode ser formado como um isômero (*E*) ou (*Z*)]



4. Formação de enamina—reação com uma amina secundária

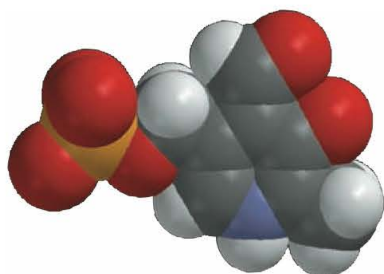


As **oximas** e os vários derivados da **hidrazona** de aldeídos e cetonas são algumas vezes utilizados para identificar aldeídos e cetonas desconhecidos. Esses derivados geralmente são sólidos relativamente insolúveis que têm pontos de fusão definidos e característicos. O ponto de fusão do derivado de um composto desconhecido pode ser comparado com o ponto de fusão para o mesmo derivado de um composto conhecido ou com dados encontrados em uma tabela de referência e, com base nisso, pode-se propor uma identidade para o composto desconhecido. A maioria dos livros-texto de laboratório de química orgânica incluem tabelas extensas de pontos de fusão de derivados. O método de comparação de pontos de fusão somente é útil, no entanto, para compostos que têm pontos de fusão de derivados previamente relatados na literatura. Métodos espectroscópicos (especialmente espectroscopia no IV, de RMN e espectrometria de massas) geralmente são mais aplicáveis para a identificação de compostos desconhecidos (Seção 16.13).



A QUÍMICA DE ...

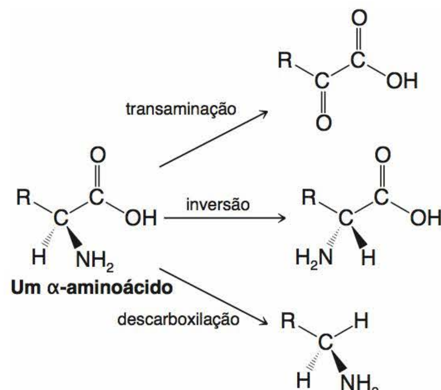
Uma Vitamina Muito Versátil, Piridoxina (Vitamina B_6)

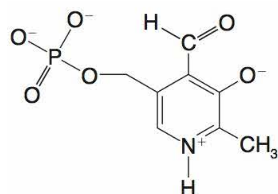


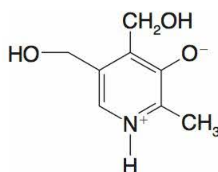
Fosfato piridoxal (vitamina B_6).

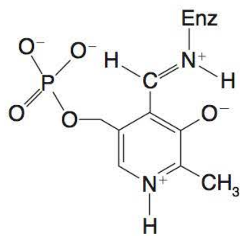
O fosfato piridoxal (PLP) situa-se no coração da química executada por algumas enzimas. Muitos de nós conhecemos a coenzima fostato piridoxal através da vitamina intimamente relacionada a ela, da qual ela é derivada em nossa dieta — a piridoxina ou vitamina B_6. O trigo é uma boa fonte alimentar de vitamina B_6. Embora o fostato piridoxal (veja a seguir e o modelo) seja um membro da família dos aldeídos, quando ele está envolvido na química biológica, ele frequentemente possui o grupo funcional correlato com uma ligação dupla carbono-nitrogênio, o grupo imina.

Algumas reações enzimáticas que envolvem o PLP incluem ***transaminações***, que convertem aminoácidos em cetonas para utilização no ciclo do ácido cítrico e em outros ciclos metabólicos; ***descarboxilação*** de aminoácidos para biossíntese de biotransmissores como a histamina, dopamina e serotonina; e ***inversão*** de centros de quiralidade, tais como os dos requeridos para a biossíntese de paredes celulares em bactérias.



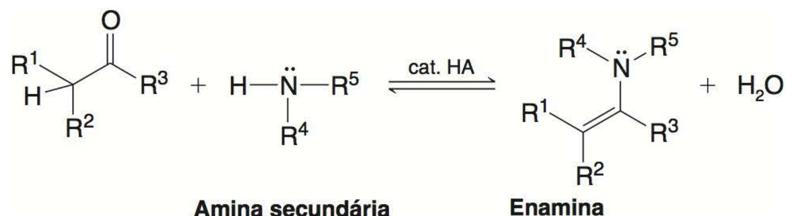






16.8C Enaminas

Os aldeídos e cetonas reagem com aminas secundárias para formar enaminas. A seguinte equação é uma equação geral para a formação de enamina:



Um mecanismo para a reação é apresentado no boxe a seguir. Observe a diferença entre o mecanismo descrito anteriormente para a formação de imina e esse mecanismo para a formação de enamina. Na formação de enamina, que envolve uma amina secundária, não existe próton no nitrogênio para remoção no cátion imínio intermediário. Logo, uma imina neutra não pode ser formada. Em vez disto, um próton é removido de um carbono adjacente ao antigo grupo carbonila, resultando em uma enamina. Veremos no Capítulo 18 que as enaminas são muito úteis para a formação de ligação carbono–carbono (Seção 18.9).

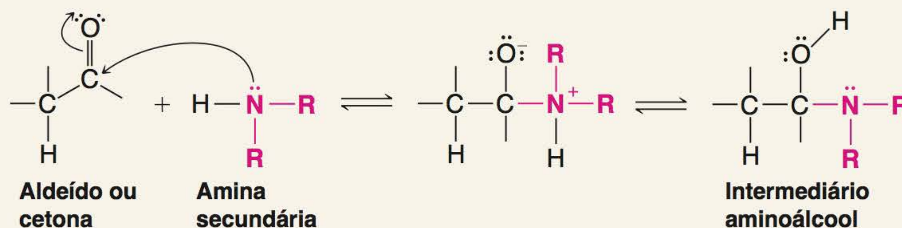
As aminas terciárias não formam produtos de adição estáveis com aldeídos e cetonas porque, com a formação do intermediário tetraédrico, a carga formal positiva resultante não pode ser neutralizada pela perda de um próton.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

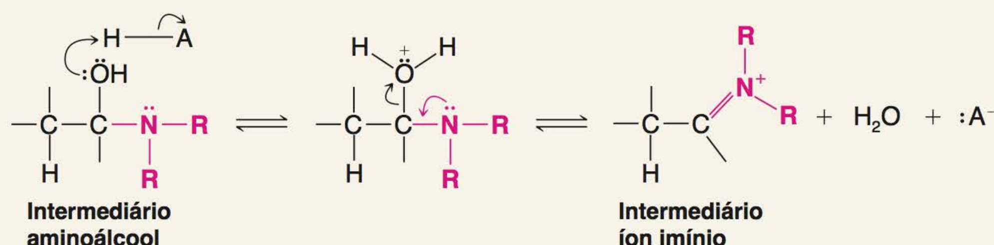
Formação de Enamina

Etapa 1



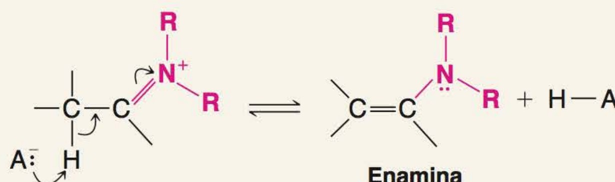
A amina se adiciona à carbonila da cetona ou do aldeído para formar um aduto tetraédrico. A transferência intermolecular leva ao intermediário aminoálcool.

Etapa 2



O intermediário aminoálcool é protonado pelo catalisador ácido. A contribuição de um par de elétrons desemparelhados do nitrogênio e a saída de uma molécula de água levam à formação de um intermediário íon imínio.

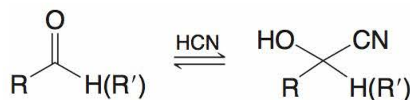
Etapa 3



Um próton é removido de um carbono adjacente ao grupo imínio. A remoção do próton acontece no carbono porque não há próton para ser removido do nitrogênio do cátion imínio (haveria se uma amina primária tivesse sido utilizada). Nessa etapa a enamina é formada, a carga formal é neutralizada e o catalisador ácido é regenerado. (Se houvesse um próton para ser removido do nitrogênio do cátion imínio, o produto final seria uma imina.)

16.9 *A Adição de Cianeto de Hidrogênio: Cianoidrinas*

- O cianeto de hidrogênio é adicionado aos grupos carbonila de aldeídos e da maioria das cetonas para formar compostos chamados de **cianoidrinas**. (Cetonas nas quais o grupo carbonila é altamente impedido não sofrem essa reação.)



Uma cianoidrina

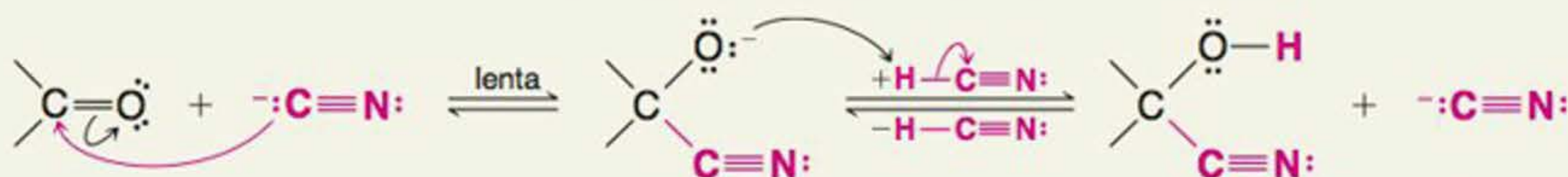
As cianoidrinas formam-se mais rapidamente sob condições onde os ânions cianetos estão presentes para agir como o nucleófilo. A utilização de cianeto de potássio, ou qualquer base que possa gerar ânions cianeto a partir do HCN, aumenta a velocidade da reação em comparação à utilização do HCN sozinho. A adição do próprio cianeto de hidrogênio a um grupo carbonila é lenta porque a fraca acidez do HCN ($pK_a \sim 9$) fornece apenas uma

pequena concentração do ânion cianeto nucleofílico. A seguir vemos um mecanismo para a formação de uma cianoidrina.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Formação de Cianoidrina

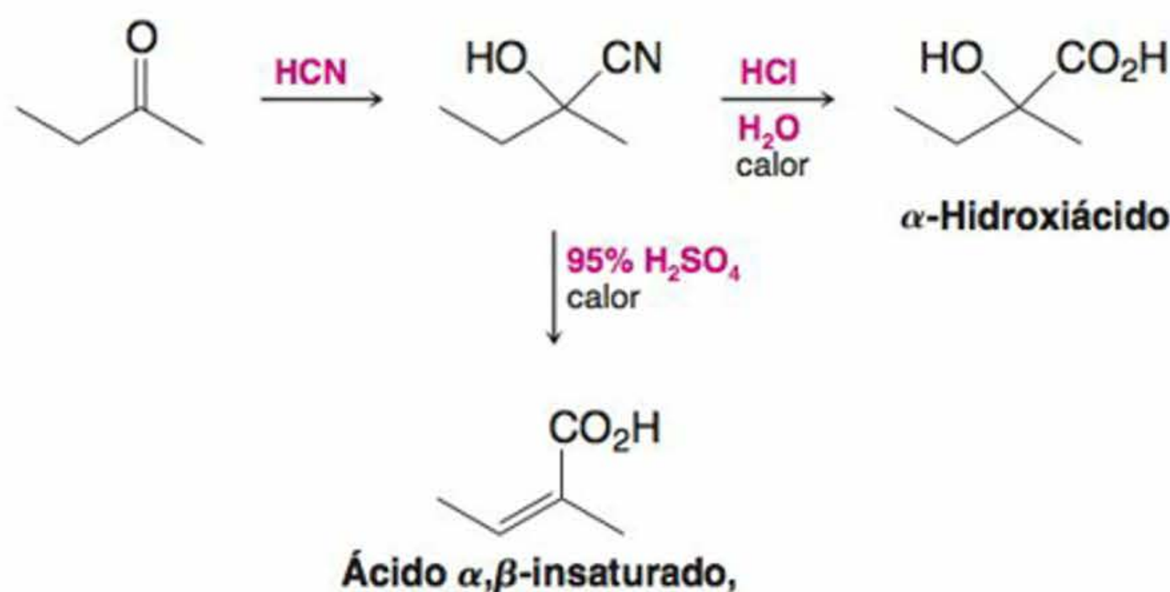


Tem que se tomar muito cuidado quando se trabalha com cianeto de hidrogênio devido à sua elevada toxidez e volatilidade. Reações envolvendo HCN têm que ser conduzidas em uma capela com exaustão eficiente.

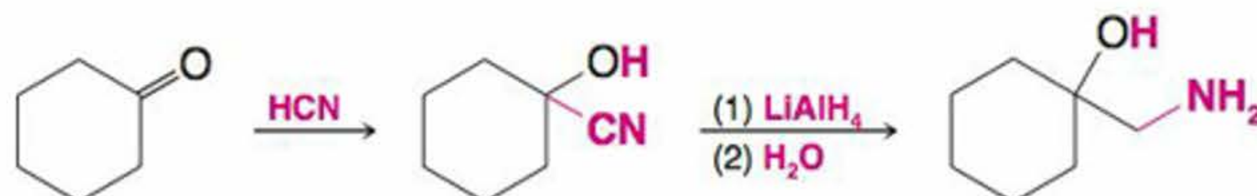
As cianoidrinas são intermediários úteis em síntese orgânica porque podem ser convertidas em diversos outros grupos funcionais.

- A hidrólise ácida converte as cianoidrinas em α-hidroxiácidos ou em ácidos α, β-insaturados.

O mecanismo para essa hidrólise é abordado na Seção 17.8H. A preparação de α-hidroxiácidos a partir de cianoidrinas é parte da síntese de Kiliani-Fischer de açúcares simples (Seção 22.9A):

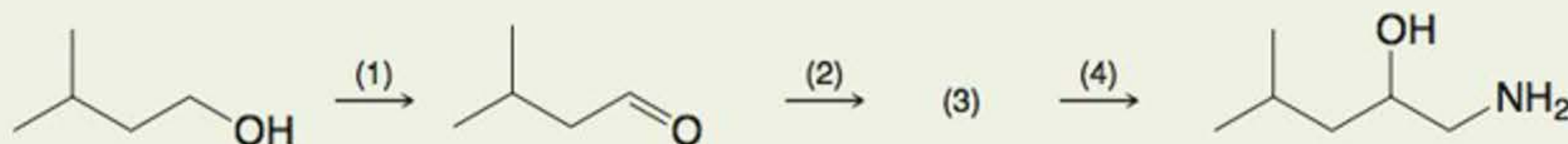


- A redução de uma cianoidrina com hidreto de alumínio e lítio fornece um β-aminoálcool:



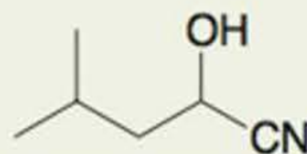
Problema Resolvido 16.6

Forneça os reagentes em todas as etapas da seguinte síntese:



ESTRATÉGIA E RESPOSTA A etapa (1) requer a oxidação de um álcool primário a um aldeído; utilizamos PCC (Seção 12.4). Para obter o produto final a partir do aldeído necessitamos adicionar um átomo de carbono à cadeia e introduzir um grupo amino primário. Essa combinação sugere o uso de uma nitrila, que nós sabemos que pode ser reduzida a

uma amina primária. Então, adicionando HCN ao aldeído na etapa (2) forma-se a cianoidrina (3), mostrada a seguir. Essa etapa também proporciona o grupo álcool presente no produto final. Na etapa (4) reduzimos a nitrila a uma amina primária usando $LiAlH_4$.



Problema de Revisão 16.16

(a) Mostre como você poderia preparar o ácido láctico a partir do acetaldeído através de um intermediário cianoidrina. **(b)** Que forma estereoisomérica do ácido láctico você esperaria obter?



16.10 *A Adição de Ilídeos: A Reação de Wittig*

- Os aldeídos e cetonas reagem com ilídeos de fósforo para produzir alquenos e óxido de trifenilfosfina (um subproduto). Essa reação é conhecida como **reação de Wittig**.

A reação de Wittig provou ser um método valioso para a síntese de alquenos. O **ilídeo** necessário para a reação é uma molécula que não possui carga líquida, mas possui um carbono negativo adjacente a um heteroátomo positivo, que na reação de Wittig é um átomo de fósforo. Os ilídeos de fósforo são também chamados de fosforanos.

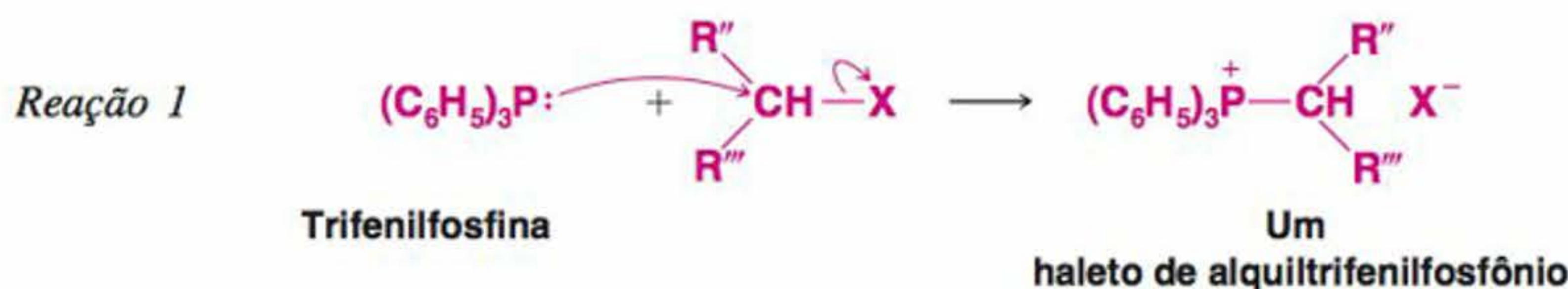


A reação de Wittig é aplicável para uma grande variedade de compostos e, apesar de poder resultar em uma mistura de isômeros (*E*) e (*Z*), a reação de Wittig oferece uma grande vantagem sobre a maior parte das outras sínteses de alquenos no sentido de *não existir ambiguidade quanto à localização da ligação dupla no produto*. (Isso está em contraste com as eliminações E1, que podem produzir múltiplos alquenos através de rearranjos para os carbocátions intermediários mais estáveis, e tanto as reações de eliminação E1 quanto E2 podem produzir produtos múltiplos quando hidrogênios β diferentes estão disponíveis para remoção.)

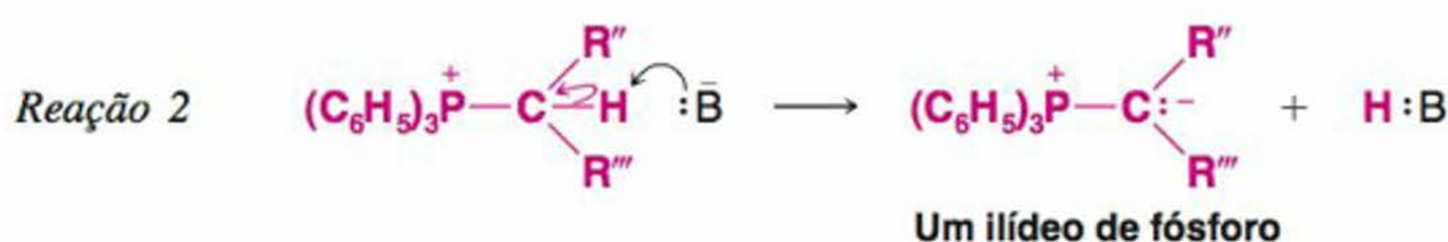
Os ilídeos de fósforo são facilmente preparados a partir de trifenilfosfina e haletos de alquila primários ou secundários. Sua preparação envolve duas reações:

Reação Geral

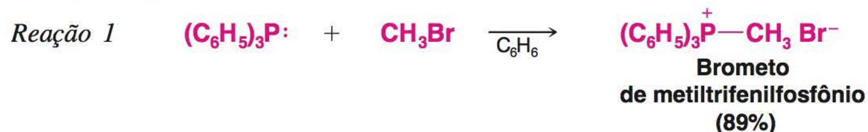
Reação 1



Reação 2



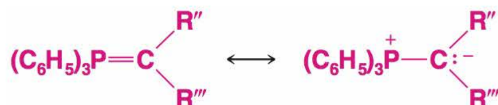
Exemplo Específico





A primeira reação é uma reação de substituição nucleofílica. A trifenilfosfina é um excelente nucleófilo e uma base fraca. Ela reage prontamente com haletos de alquila primários e secundários através de um mecanismo S_N2 para deslocar um íon haleto de um haleto de alquila para formar um sal alquiltrifenilfosfônio. **A segunda reação é uma reação ácido-base**. Uma base forte (geralmente um alquillítio ou fenillítio) remove um próton do carbono que está ligado ao fósforo para formar o ilídeo.

Os ilídeos de fósforo podem ser representados como um híbrido das duas estruturas de ressonância mostradas aqui. Cálculos de mecânica quântica indicam que a contribuição feita pela primeira estrutura é relativamente sem importância.

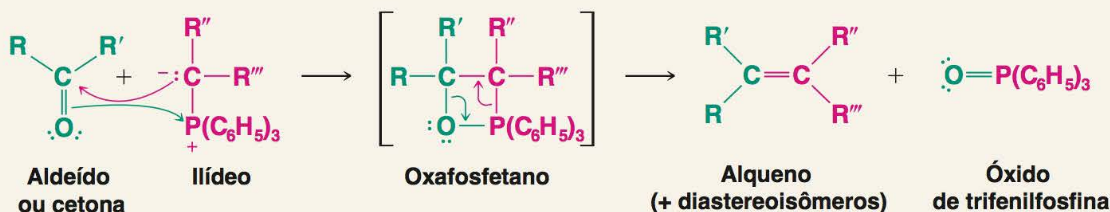


Estudos realizados por E. Vedejs (da Universidade de Michigan) indicam que a reação de Wittig ocorre em duas etapas. Na primeira etapa (vista a seguir), o aldeído ou cetona se combina com o ilídeo numa reação de cicloadição para formar um anel de quatro membros de um oxafosfetano. Então, em uma segunda etapa, o oxafosfetano se decompõe formando o alqueno e o óxido de trifenilfosfina. A força motriz para a reação de Wittig é a formação da ligação muito forte fósforo–oxigênio ($DH° = 540$ kJ mol^{-1}) do óxido de trifenilfosfina.

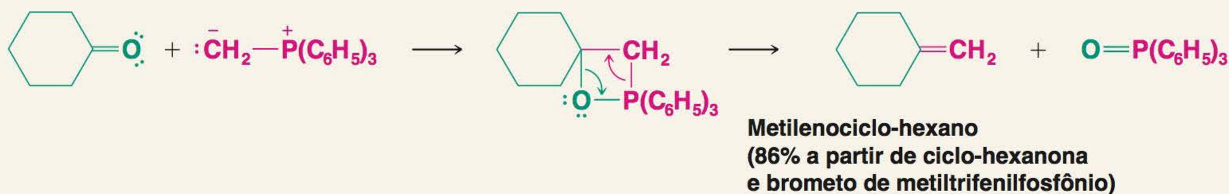


UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

A Reação de Wittig

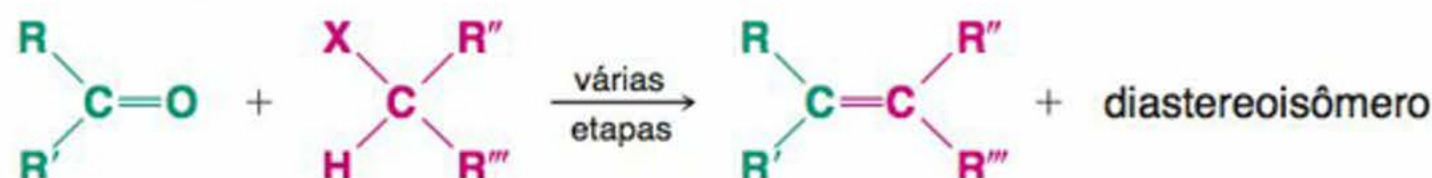


Exemplo Específico



Embora as sínteses de Wittig possam parecer complicadas, na prática elas são facilmente realizadas. A maioria das etapas pode ser realizada no mesmo recipiente de reação e a síntese completa pode ser realizada em questão de horas.

O resultado global de uma síntese de Wittig é



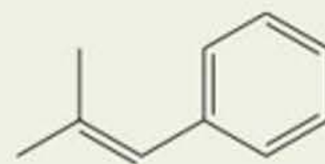
16.10A Como Planejar uma Síntese de Wittig

O planejamento de uma síntese de Wittig começa no reconhecimento de qual deve ser o aldeído ou cetona e qual deve ser o haleto para obtenção do alqueno desejado. Qualquer um ou todos os grupos R podem ser hidrogênios, apesar de os rendimentos serem relativamente melhores quando, no mínimo, um grupo é o hidrogênio. O componente haleto tem que ser um haleto primário, secundário ou um haleto de metila.

Problema Resolvido 16.7

Sintetize o 2-metil-1-fenilprop-1-eno utilizando uma reação de Wittig. Comece escrevendo uma análise retrossintética.

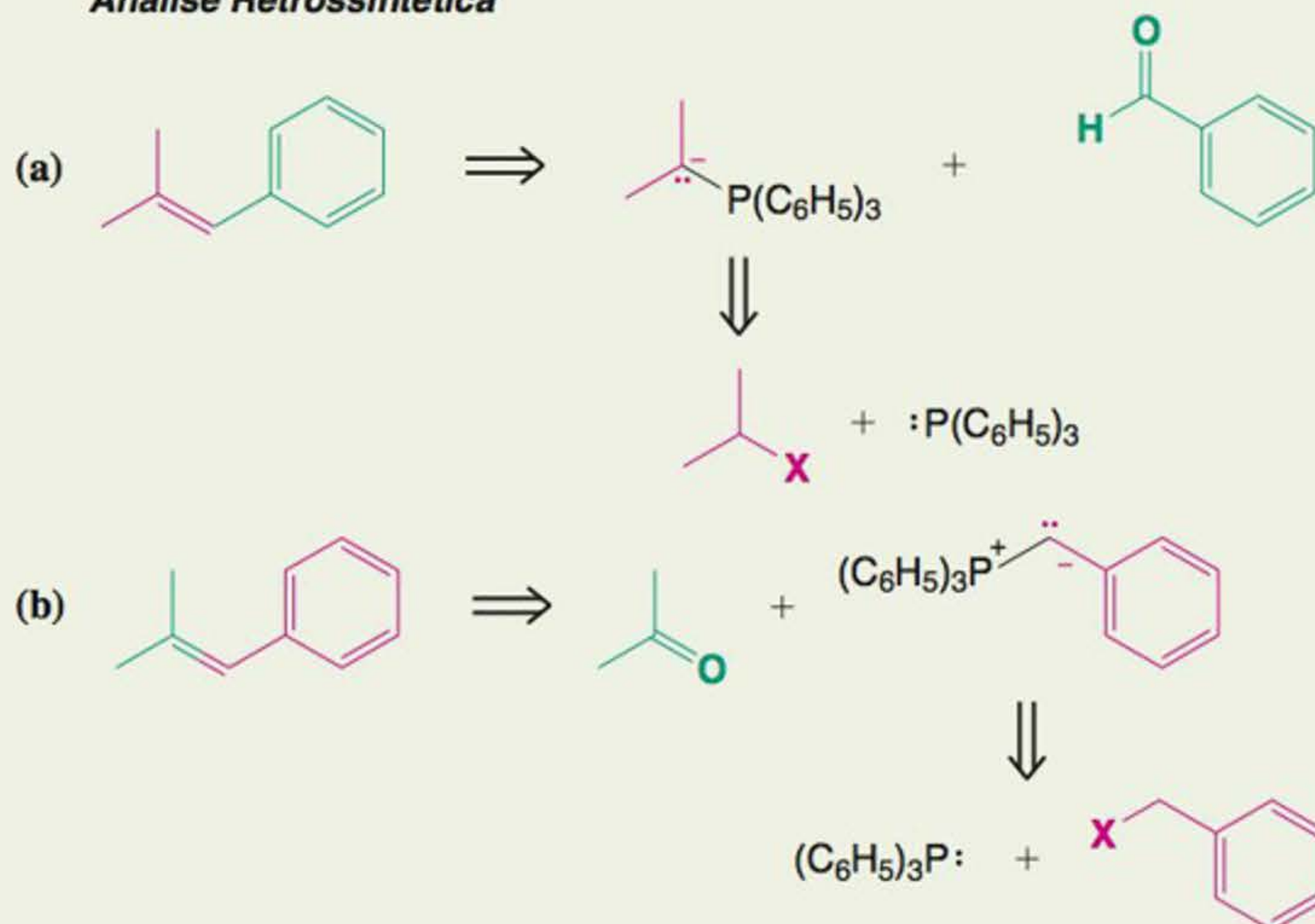
ESTRATÉGIA E RESPOSTA Examinamos a estrutura do composto, prestando atenção aos grupos em cada lado da ligação dupla:



2-Metil-1-fenilprop-1-eno

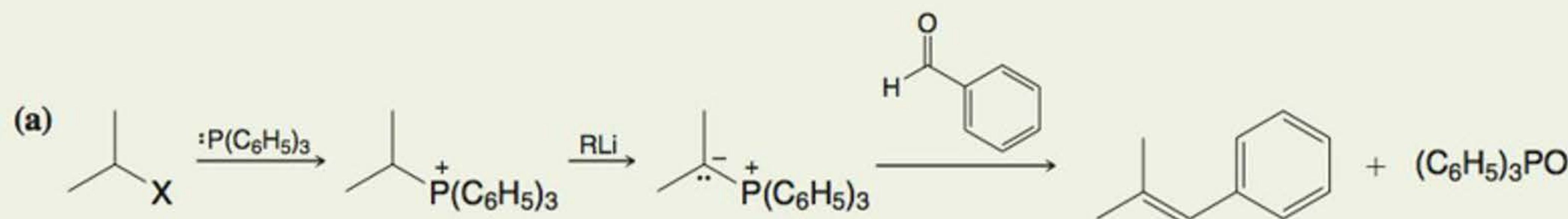
Vemos que são possíveis duas análises retrossintéticas.

Análise Retrossintética



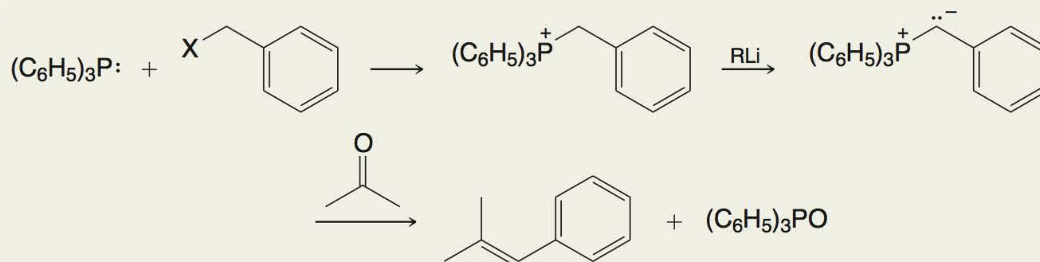
Síntese

Seguindo a análise retrossintética (a), começamos preparando o ilídeo a partir de um 2-halopropano para, então, reagir o ilídeo com o benzaldeído:



Seguindo a análise retrossintética (b), preparamos o ilídeo a partir de um haleto de benzila para, então, fazer a reação com a acetona:

(b)



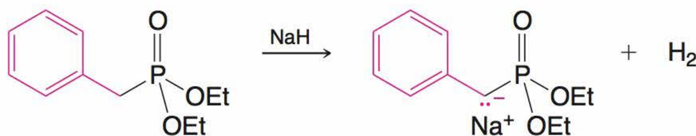
16.10B A Reação de Horner–Wadsworth–Emmons: Uma Modificação da Reação de Wittig

Uma variação muito utilizada da reação de Wittig é a modificação de **Horner–Wadsworth–Emmons**.

- A reação de Horner–Wadsworth–Emmons envolve a utilização de um éster fosfonato em vez de um sal trifenilfosfônio. O produto principal é geralmente o isômero (*E*) do alqueno.

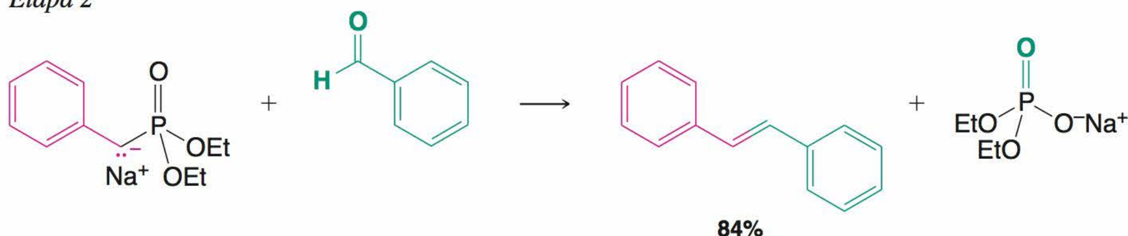
Algumas bases que são geralmente utilizadas para formar o carbânion do éster fosfonato incluem o hidreto de sódio, o *terc*-butóxido de potássio e o butillítio. A sequência de reações a seguir é um exemplo:

Etapa 1

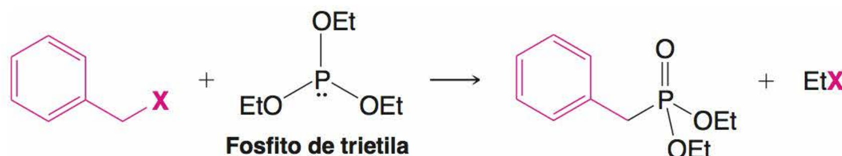


Um éster fosfonato

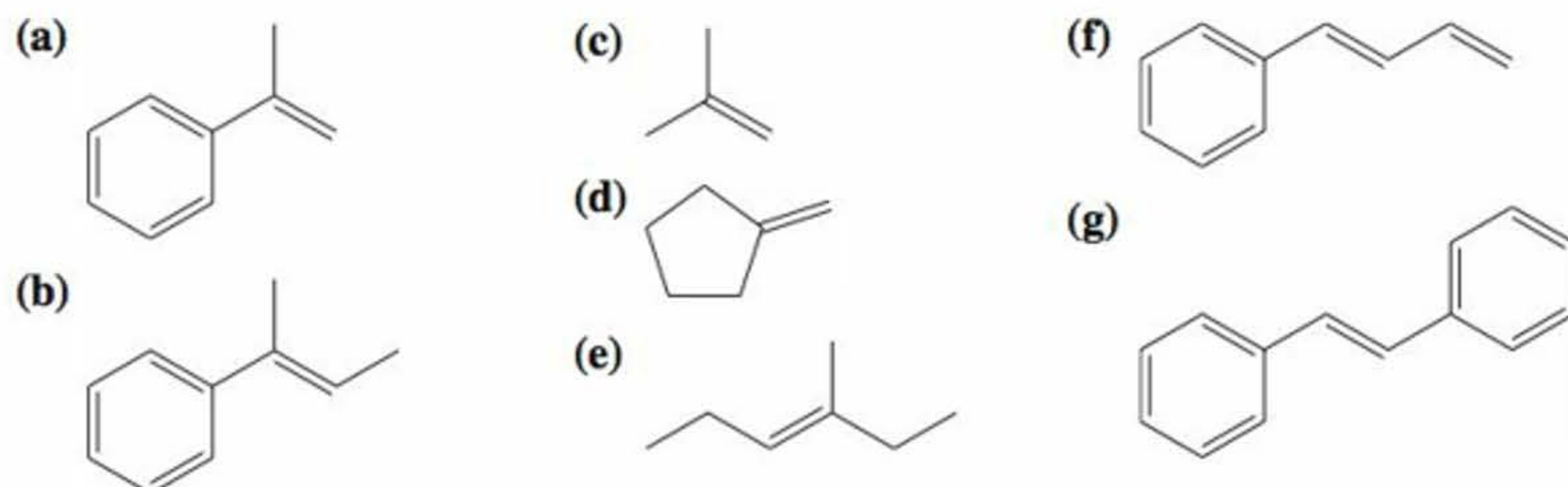
Etapa 2



O éster fosfonato é preparado pela reação de um fosfito de trialquila $[(RO)_3P]$ com um haleto apropriado (um processo chamado de reação de Arbuzov). A reação a seguir é um exemplo:

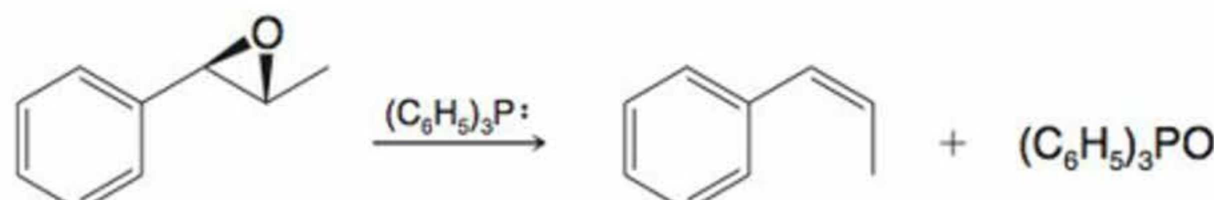


Problema de Revisão 16.17 Na adição à trifenilfosfina, suponha que você tenha disponíveis como materiais de partida quaisquer aldeídos, cetonas e haletos orgânicos necessários. Mostre como você poderia sintetizar cada um dos seguintes alquenos utilizando a reação de Wittig:



Problema de Revisão 16.18

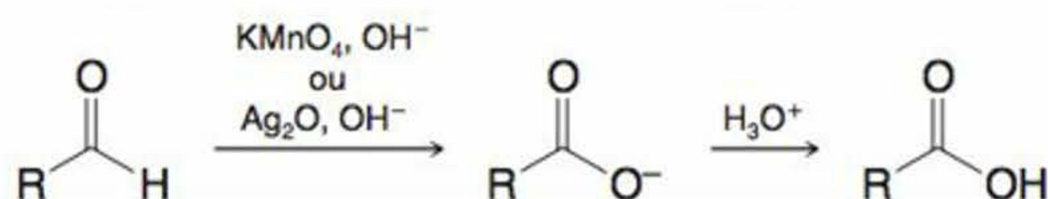
A trifenilfosfina pode ser utilizada para converter epóxidos em alquenos, por exemplo,



Proponha um mecanismo provável para essa reação.

16.11 Oxidação de Aldeídos

Os aldeídos são muito mais facilmente oxidados do que as cetonas. Os aldeídos são prontamente oxidados por agentes oxidantes fortes como o permanganato de potássio e eles também são oxidados por agentes oxidantes tão amenos quanto o óxido de prata:



Observe que nessas oxidações os aldeídos perdem o hidrogênio que está ligado ao átomo de carbono da carbonila. Uma vez que as cetonas não têm esse hidrogênio, elas são mais resistentes à oxidação. Os aldeídos sofrem oxidação lenta pelo oxigênio do ar e, por isso, amostras estocadas de aldeídos frequentemente contêm o ácido carboxílico correspondente como uma impureza.

16.12 Análises Químicas para Aldeídos e Cetonas

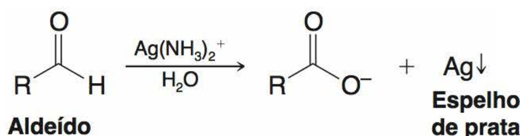
16.12A Derivados de Aldeídos e Cetonas

Os aldeídos e cetonas podem ser diferenciados dos compostos não carbonílicos através de suas reações com derivados de amônia (Seção 16.8B). A 2,4-dinitrofenil-hidrazina e a hidroxilamina reagem com aldeídos e cetonas para formar precipitados. As oximas geralmente são incolores, enquanto as 2,4-dinitrofenil-hidrazonas geralmente são alaranjadas. Os pontos de fusão desses derivados também podem ser utilizados na identificação de aldeídos e cetonas específicos.

16.12B Teste de Tollens (Teste do Espelho de Prata)

A facilidade com que os aldeídos sofrem oxidação os diferencia da maioria das cetonas. A mistura de nitrato de prata aquoso com amônia aquosa produz uma solução conhecida como reagente de Tollens. O reagente contém o íon diaminoprata(I), $Ag(NH_3)_2^+$. Apesar de esse íon ser um agente oxidante muito fraco, ele oxida os aldeídos a ânions carboxilatos. À medida que ele faz isso, a prata é reduzida do estado de oxidação +1 [$Ag(NH_3)_2^+$] à prata metálica. Se a velocidade da reação é lenta e as paredes do recipiente estão limpas, a prata metálica deposita-se nas paredes do tubo de ensaio como um espelho; se não, ela deposita-se como um precipitado cinza-negro. O reagente de Tollens fornece um resultado negativo

com todas as cetonas exceto com α-hidroxicetonas:



16.13 *Propriedades Espectroscópicas de Aldeídos e Cetonas*

16.13A Espectros no IV de Aldeídos e Cetonas

- Os grupos carbonila de aldeídos e cetonas dão origem a bandas de absorção de estiramento C═O muito fortes na região 1665–1780 cm^{-1}.

A localização exata da absorção no IV da carbonila (Tabela 16.3) depende da estrutura do aldeído ou cetona e é uma das absorções mais úteis e características no espectro no IV.

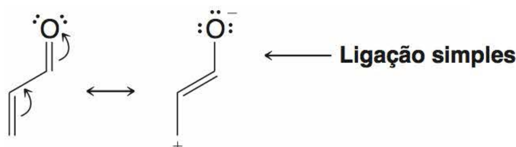
- Os aldeídos acíclicos saturados normalmente absorvem próximo a 1730 cm^{-1}; as cetonas similares absorvem próximo a 1715 cm^{-1}.

TABELA 16.3 Bandas de Estiramento no IV de Carbonilas de Aldeídos e Cetonas

Frequências de estiramento C═O			
Composto	**Região (cm^{-1})**	**Composto**	**Região (cm^{-1})**
R—CHO	1720–1740	RCOR	1705–1720
Ar—CHO	1695–1715	ArCOR	1680–1700
C═C—CHO	1680–1690	C═C—COR	1665–1680
		Ciclo-hexanona	1715
		Ciclopentanona	1751
		Ciclobutanona	1785

- A conjugação do grupo carbonila com uma ligação dupla ou com um anel benzênico desloca a absorção da ligação C═O para frequências mais baixas de aproximadamente 40 cm^{-1}.

Esse deslocamento para frequências mais baixas ocorre porque a ligação dupla da carbonila de um composto conjugado tem mais caráter de ligação simples (veja as estruturas de ressonância a seguir) e as ligações simples são mais fáceis de estirar do que as ligações duplas.



A localização da absorção da carbonila das cetonas cíclicas depende do tamanho do anel (compare os compostos cíclicos na Tabela 16.3). *À medida que o anel torna-se menor, o pico do estiramento de* C═O *é deslocado para frequências mais elevadas*.

As vibrações da ligação C—H do grupo CHO dos aldeídos também fornecem duas bandas fracas nas regiões 2700-2775 e 2820-2900 cm^{-1} que são facilmente identificadas.

A Figura 16.1 mostra o espectro no IV do feniletanal.

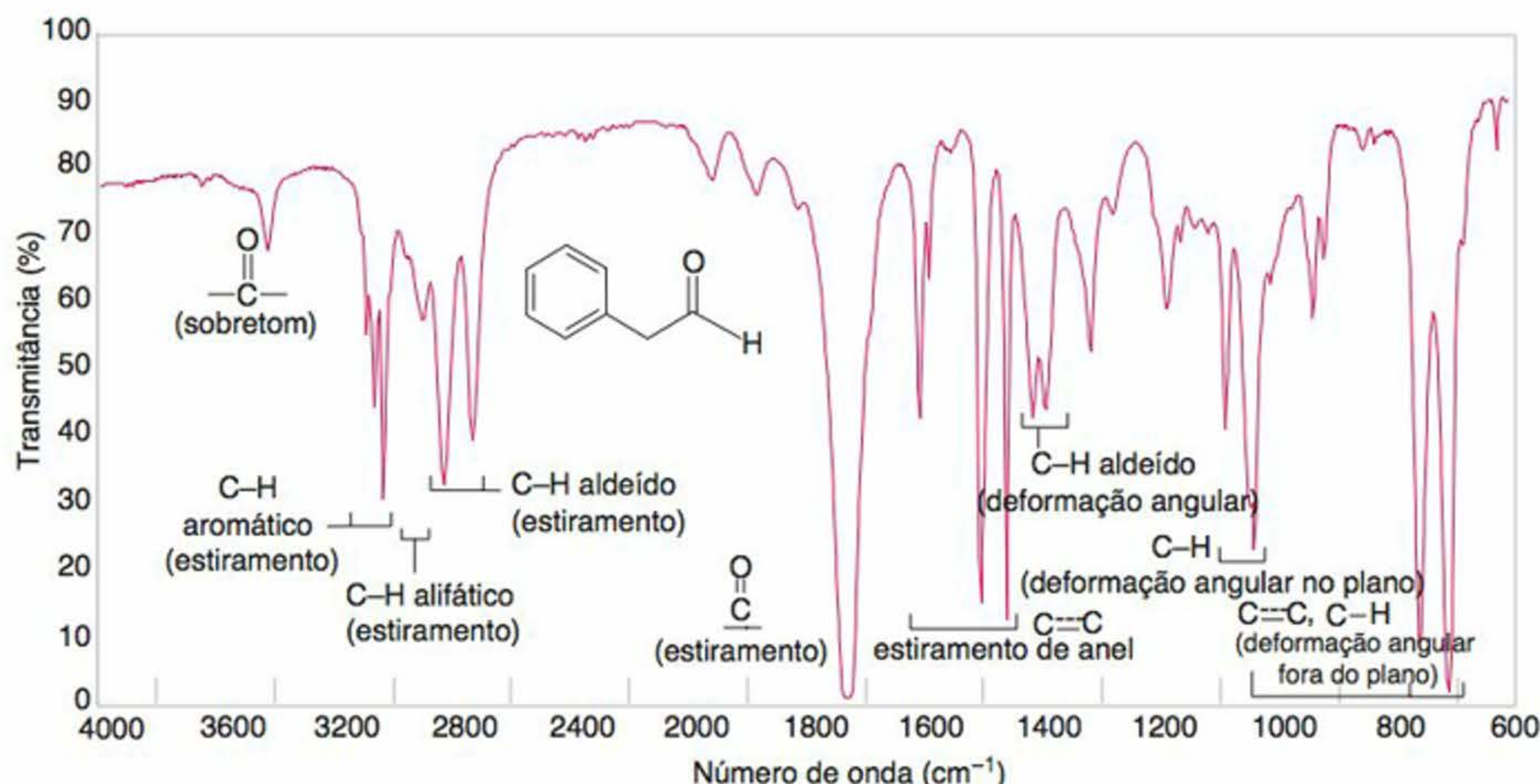


Figura 16.1 O espectro no IV do feniletanal.

16.13B Espectros de RMN de Aldeídos e Cetonas

Espectros de RMN de ^{13}C

- O átomo de carbono da carbonila de um aldeído ou cetona fornece sinais característicos na região de δ 180–220 do espectro de ^{13}C.

Uma vez que quase nenhum outro sinal aparece nessa região, *a presença de um sinal nessa região (próximo a δ 200) sugere fortemente a presença de um grupo carbonila*.

Espectros de RMN de ^{1}H

- Um próton de aldeído fornece um sinal distinto em campo baixo nos espectros RMN de ^{1}H na região de δ 9–12, onde quase nenhum outro próton absorve; consequentemente, ele é facilmente identificado.

O próton aldeídico de um aldeído alifático mostra acoplamento spin-spin com os prótons no carbono α adjacente, e o padrão de desdobramento revela o grau de substituição do carbono α. Por exemplo, no acetaldeído (CH_3CHO) o sinal do próton aldeídico é desdobrado em um quarteto pelos três prótons do grupo metila, e o sinal do próton do grupo metila é desdobrado em um dupleto pelo próton do aldeído. A constante de acoplamento, entretanto, é pequena (de aproximadamente 3 Hz, quando comparada com um desdobramento vicinal típico que é de cerca de 7 Hz).

- Os prótons no carbono α são desblindados pelo grupo carbonila e os seus sinais geralmente aparecem na região de δ 2,0–2,3.
- As metil cetonas mostram um singleto característico (3H) próximo a δ 2,1.

As Figuras 16.2 e 16.3 mostram espectros analisados de ^{1}H e de ^{13}C do feniletanal.

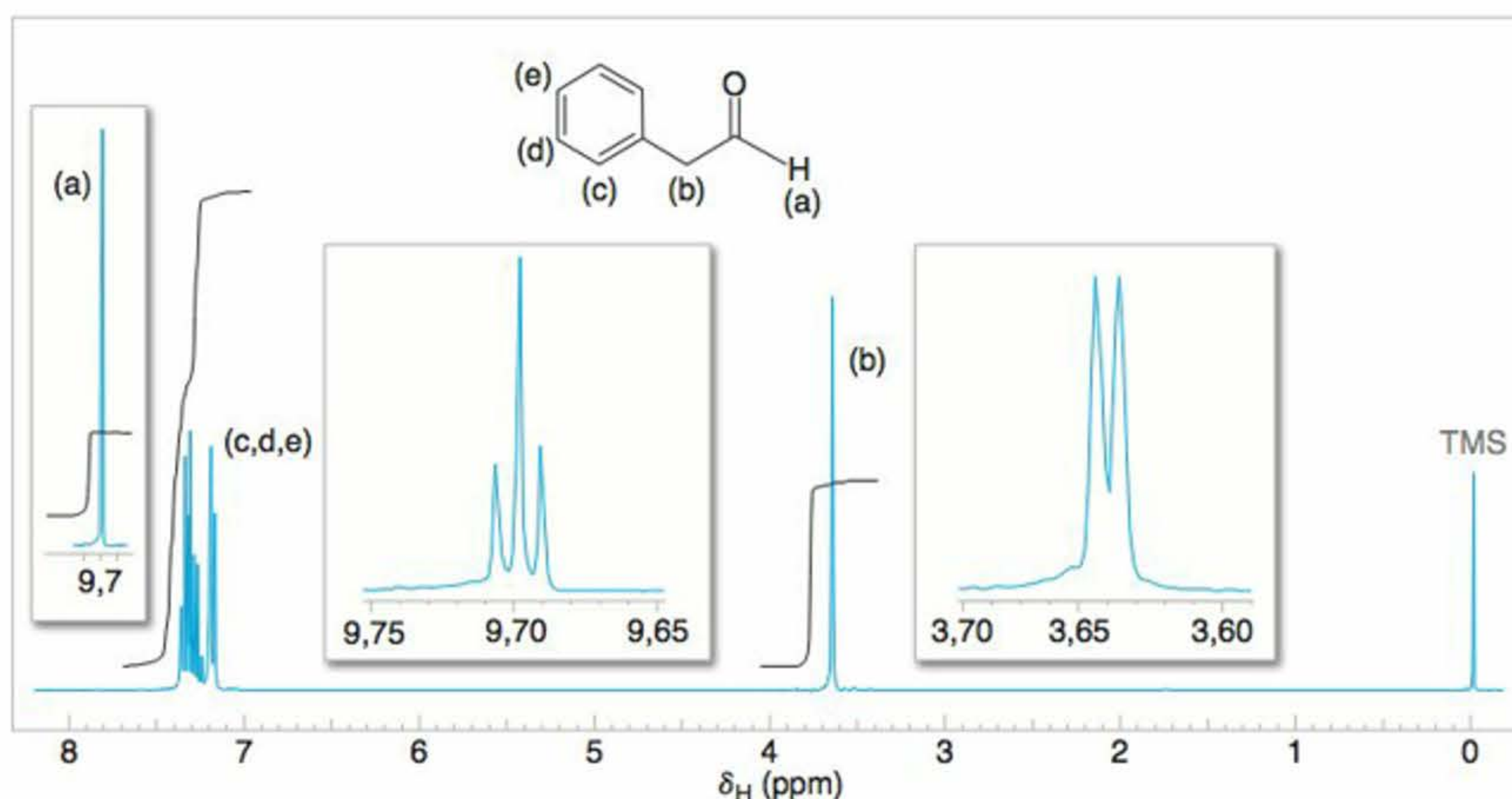


Figura 16.2 O espectro de RMN de ¹H de 300 MHz da feniletanal. O pequeno acoplamento entre os prótons metilênicos e do aldeído (2,6 Hz) é mostrado nos gráficos de expansão da escala.

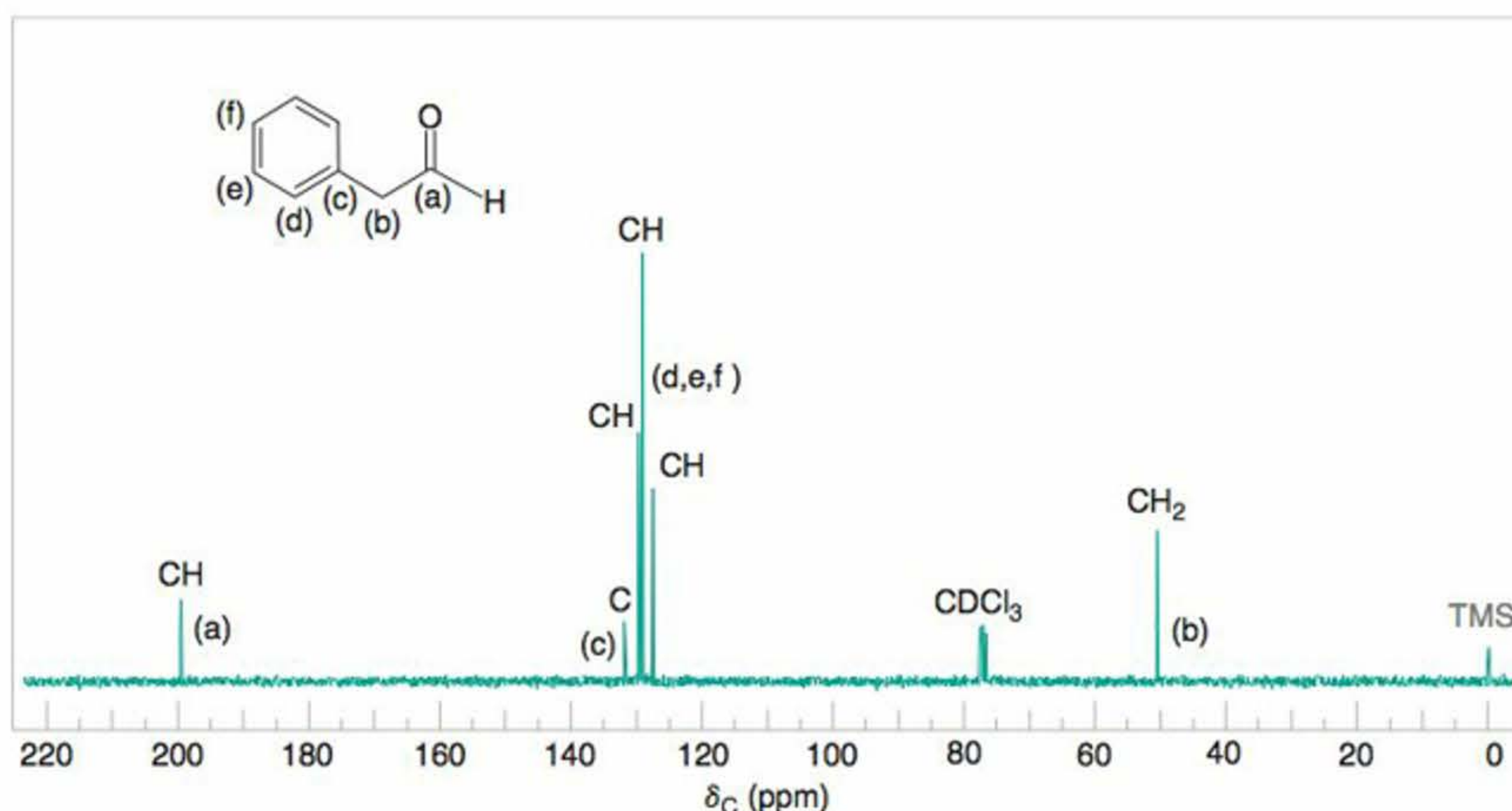


Figura 16.3 O espectro de RMN de ¹³C totalmente desacoplado do próton do feniletanal. Informações sobre RMN de ¹³C/DEPT e sobre a identificação dos carbonos são mostradas perto de cada pico.

16.13C Espectros de Massa de Aldeídos e Cetonas

Os espectros de massas de cetonas geralmente mostram um pico correspondendo ao íon molecular. Os aldeídos normalmente produzem um pico $M.^+ -1$ proeminente nos seus espectros de massa a partir da quebra do hidrogênio do aldeído. As cetonas geralmente sofrem quebra em qualquer lado do grupo carbonila para produzir íons acílio, $RC{\equiv}O:^+$, onde R pode ser o grupo alquila de qualquer lado da carbonila da cetona. A quebra via rearranjo de McLafferty (Seção 9.16D) também é possível em muitos aldeídos e cetonas.

16.13D Espectros no UV

Os grupos carbonila de aldeídos e cetonas saturados fornecem uma banda de absorção fraca na região do UV entre 270 e 300 nm. Essa banda é deslocada para comprimentos de onda maiores (300-350 nm) quando o grupo carbonila está conjugado com uma ligação dupla.

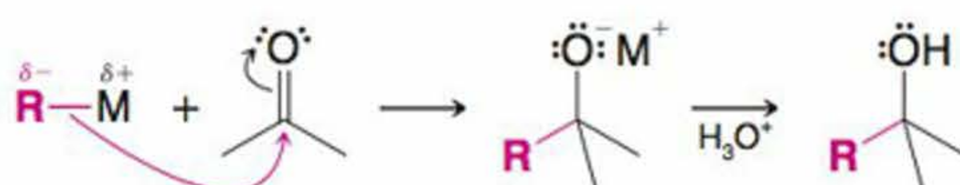
16.14 Resumo de Reações de Adição de Aldeídos e Cetonas

As reações de adição nucleofílica de aldeídos e cetonas que ocorrem no átomo de carbono da carbonila que estudamos até aqui são resumidas a seguir. Nos Capítulos 18 e 19 veremos outros exemplos.

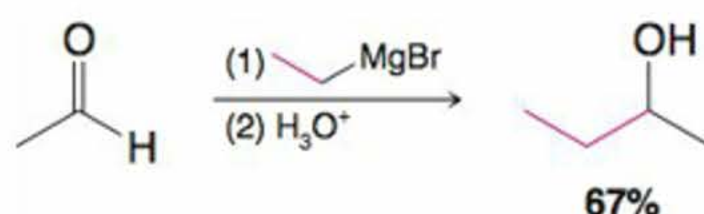
Reações de Adição Nucleofílica de Aldeídos e Cetonas

1. ***Adição de Compostos Organometálicos*** **(Seção 12.7C)**

Reação Geral

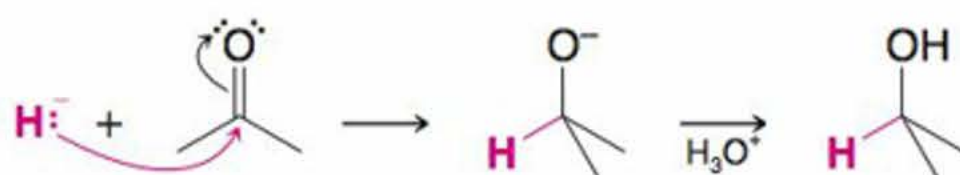


Exemplo Específico Utilizando um Reagente de Grignard (Seção 12.7C)

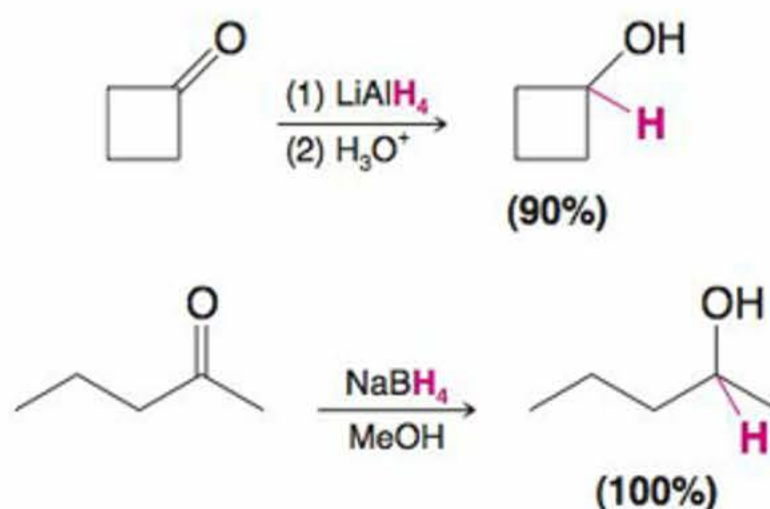


2. ***Adição de Íon Hidreto*** **(Seção 12.3)**

Reação Geral

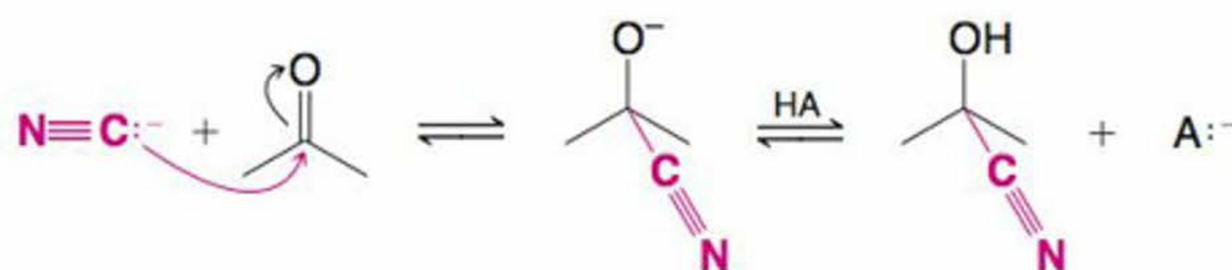


Exemplo Específico Utilizando Hidretos Metálicos (Seção 12.3)

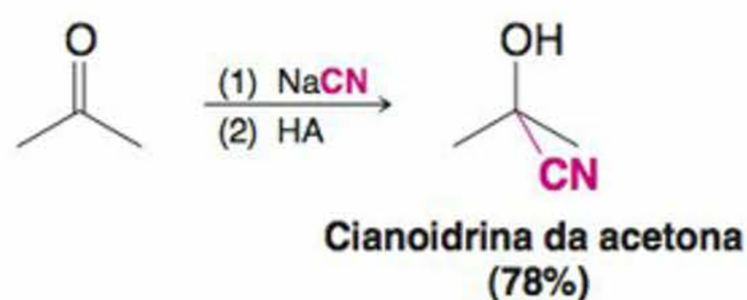


3. ***Adição de Cianeto de Hidrogênio*** **(Seção 16.9)**

Reação Geral



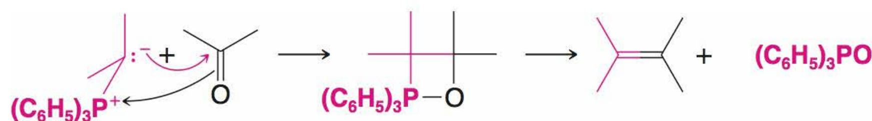
Exemplo Específico



Cianoidrina da acetona
(78%)

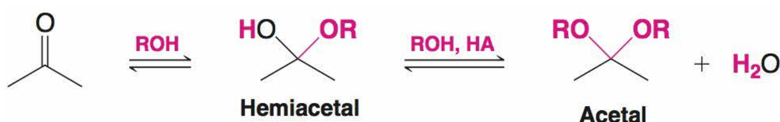
4. ***Adição de Ilídeos*** **(Seção 16.10)**

A Reação de Wittig



5. ***Adição de Álcoois*** **(Seção 16.7)**

Reação Geral

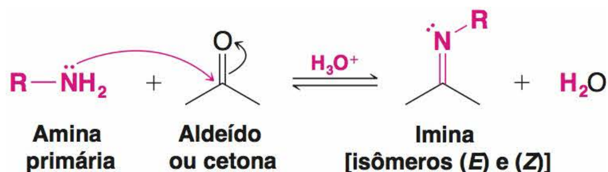


Exemplo Específico

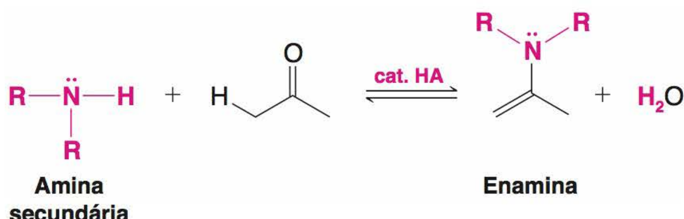


6. ***Adição de Derivados de Amônia*** **(Seção 16.8)**

Iminas



Enaminas



Termos e Conceitos Fundamentais

Os principais termos e conceitos que estão realçados ao longo do capítulo **impressos em negrito azul** estão definidos no glossário (ao final de cada volume).

Problemas

REAÇÕES E NOMENCLATURA

16.19 Dê uma fórmula estrutural e outro nome aceitável para cada um dos seguintes compostos:

(a) Formaldeído
(b) Acetaldeído
(c) Fenilacetaldeído
(d) Acetona
(e) Etil metil cetona
(f) Acetofenona
(g) Benzofenona
(h) Salicilaldeído
(i) Vanilina
(j) Dietil cetona
(k) Etil isopropil cetona
(l) Diisopropil cetona
(m) Dibutil cetona
(n) Dipropil cetona
(o) Cinamaldeído

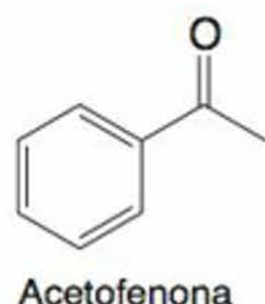
16.20 Escreva fórmulas estruturais para os produtos formados quando a propanal reage com cada um dos seguintes reagentes:

(a) $NaBH_4$ em NaOH aquoso
(b) C_6H_5MgBr, e então H_3O^+
(c) $LiAlH_4$, e então H_2O
(d) Ag_2O, OH^-

(e) $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}{=}\overset{-}{C}H_2$
(f) H_2 e Pt
(g) HO‿‿OH e HA
(h) $CH_3\ddot{\bar{C}}H-\overset{+}{P}(C_6H_5)_3$
(i) $Ag(NH_3)_2^+$
(j) Hidroxilamina (k) Fenil-hidrazina
(l) $KMnO_4$ diluído frio
(m) HS‿‿SH, HA
(n) HS‿‿SH, HA, então níquel de Raney

16.21 Dê as fórmulas estruturais para os produtos formados (se houver) a partir da reação da acetona com cada reagente do Problema 16.20.

16.22 Que produtos seriam obtidos quando a acetofenona reage sob cada uma das seguintes condições?



Acetofenona

(a) Acetofenona + HNO_3 $\xrightarrow[H_2SO_4]{}$
(b) Acetofenona + $C_6H_5NHNH_2$ $\xrightarrow{HA}$
(c) Acetofenona + $^-{:}CH_2-\overset{+}{P}(C_6H_5)_3$ $\longrightarrow$
(d) Acetofenona + $NaBH_4$ $\xrightarrow[OH^-]{H_2O}$
(e) Acetofenona + C_6H_5MgBr $\xrightarrow[(2)\ NH_4Cl]{}$

16.23 Prediga os produtos orgânicos principais de cada uma das seguintes reações.

(a) [ciclopentil-acetaldeído] $\xrightarrow{\text{HO‿‿OH},\ H_2SO_4\ (cat.)}$

(b) [2-(hidroximetil)fenil-acetaldeído] $\xrightarrow{H_2SO_4\ (cat.)}$

(c) [butano-1,2-diol] $\xrightarrow{\text{acetona},\ H_2SO_4\ (cat.)}$

(d) [1-oxaspiro[2.5]octano] $\xrightarrow[(2)\ \text{acetaldeído},\ H_2SO_4\ (cat.)]{(1)\ H_2SO_4,\ H_2O}$

(e) [tetra-hidropirano com OH e CH_2OH] $\xrightarrow{\text{benzaldeído},\ H_2SO_4\ (cat.)}$

(f) [acetal cíclico com cicloexil e fenil] $\xrightarrow{H_2O,\ H_2SO_4\ (cat.)}$

(g) [benzodioxano com OCH$_3$] $\xrightarrow{H_2O,\ H_2SO_4\ (cat.)}$

16.24 Prediga os produtos principais de cada uma das seguintes reações.

(a) [ciclopentanocarbaldeído] $\xrightarrow{CH_3NH_2,\ \text{cat. HA}}$

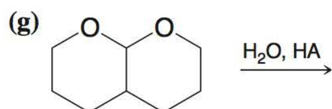
(b) [cicloexanona] $\xrightarrow{\text{pirrolidina (N–H), cat. HA}}$

(c) [2-(2-aminoetil)cicloexanona, NH_2] $\xrightarrow{(cat.)\ HA}$

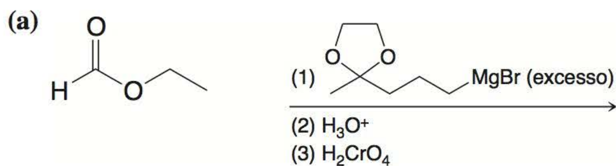
(d) [cicloexanona] $\xrightarrow{\text{CH}_3\text{COCH=PPh}_3}$

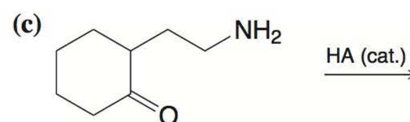
(e) [6-metil-heptan-3-ona] $\xrightarrow[(2)\ H_2,\ \text{Ni de Raney}]{(1)\ \text{HS‿‿SH}}$

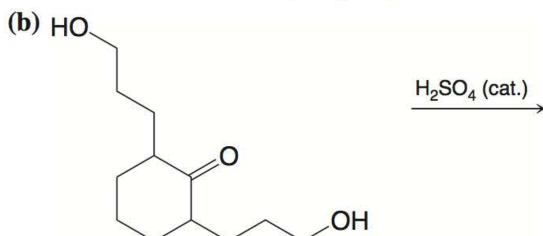
(f) [cromano-2-ol, OH] $\xrightarrow{CH_2PPh_3\ (excesso)}$

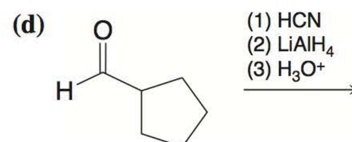
(g)


16.25 Prediga os produtos principais de cada uma das seguintes reações.

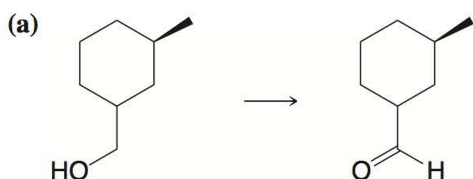
(a)


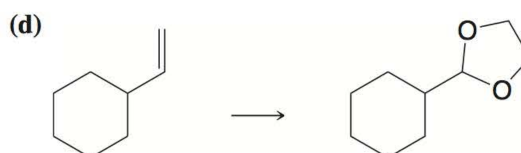
(c)


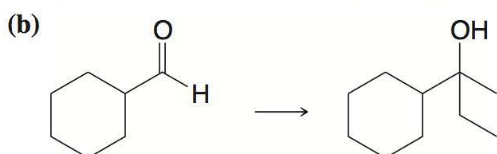
(b)


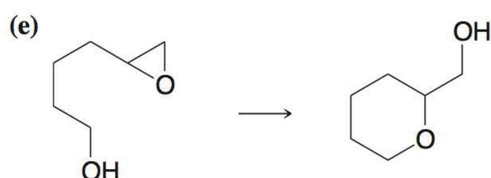
(d)


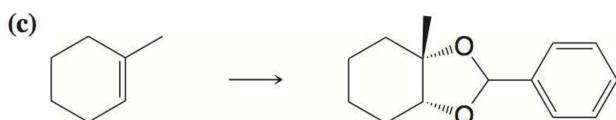
16.26 Forneça os reagentes necessários para realizar cada uma das seguintes transformações.

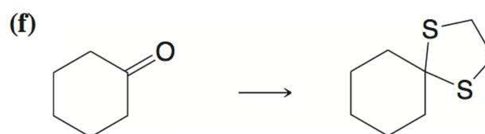
(a)


(d)


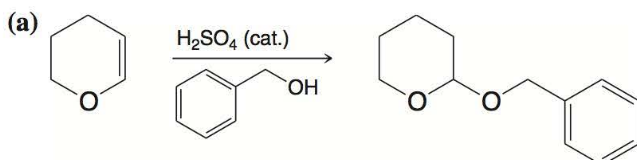
(b)


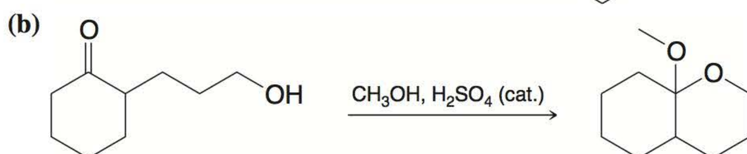
(e)


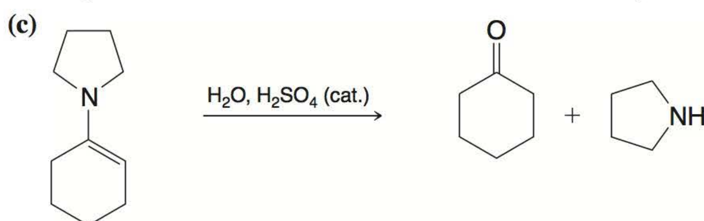
(c)


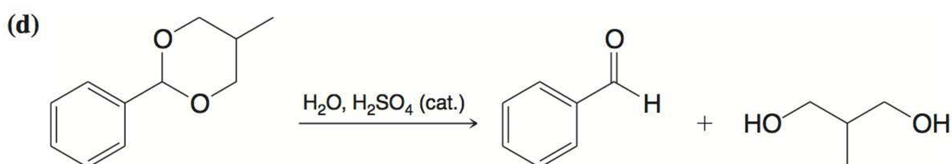
(f)


16.27 Escreva mecanismos detalhados para cada uma das seguintes reações.

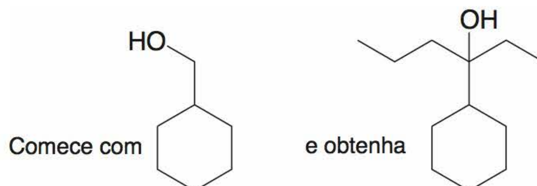
(a)


(b)


(c)




16.28 Forneça os reagentes necessários para realizar as seguintes sínteses.



SÍNTESES

16.29 **(a)** Sintetize a fenil propil cetona a partir do benzeno e quaisquer outros reagentes necessários.
(b) Dê dois métodos para transformar a fenil propil cetona em butilbenzeno.

16.30 Mostre como você converteria o benzaldeído em cada um dos seguintes compostos. Você pode utilizar quaisquer outros reagentes necessários, e mais de uma etapa pode ser necessária.

(a) Álcool benzílico
(b) Ácido benzoico
(c) Cloreto de benzoíla
(d) Benzofenona
(e) 1-Feniletanol
(f) 3-Metil-1-fenil-1-butanol
(g) Brometo de benzila
(h) Tolueno
(i) $C_6H_5CH(OCH_3)_2$
(j) $C_6H_5CH^{18}O$
(k) C_6H_5CHDOH
(l) $C_6H_5CH(OH)CN$
(m) $C_6H_5CH{=}NOH$
(n) $C_6H_5CH{=}NNHC_6H_5$
(o) $C_6H_5CH{=}CHCH{=}CH_2$

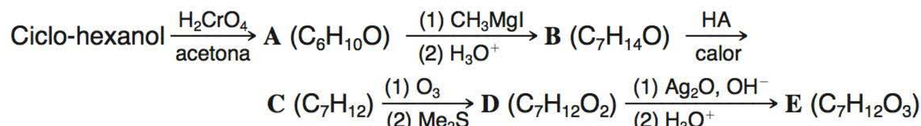
16.31 Mostre como a etil fenil cetona ($C_6H_5COCH_2CH_3$) poderia ser sintetizada a partir de cada um dos seguintes compostos:

(a) Benzeno
(b) Benzonitrila, C_6H_5CN
(c) Benzaldeído

16.32 Mostre como o benzaldeído poderia ser sintetizado a partir de cada um dos seguintes compostos:

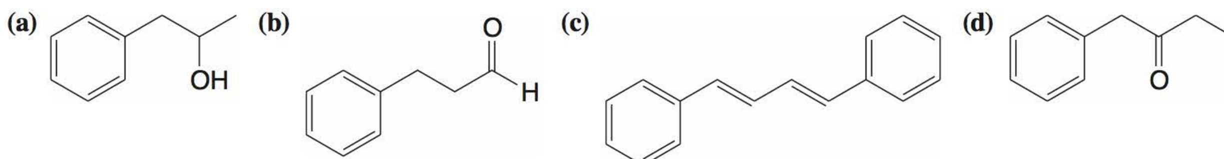
(a) Álcool benzílico
(b) Ácido benzoico
(c) Feniletino
(d) Fenileteno (estireno)
(e) $C_6H_5CO_2CH_3$
(f) $C_6H_5C{\equiv}N$

16.33 Dê as estruturas para os compostos **A–E**.

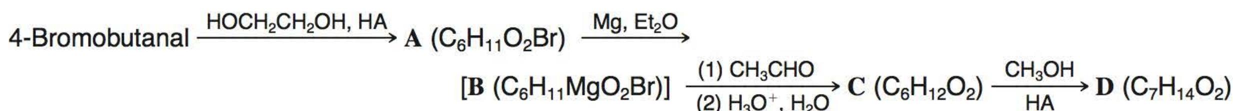


16.34 O aquecimento de piperonal (Seção 16.3) com HCl aquoso diluído o converte em um composto com fórmula $C_7H_6O_3$. Qual é esse composto e que tipo de reação está envolvida?

16.35 Partindo do brometo de benzila, mostre como você sintetizaria cada um dos seguintes compostos:

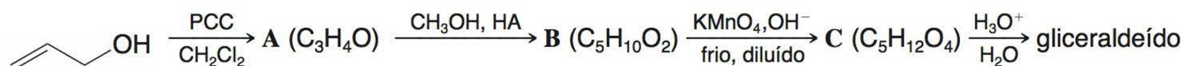


16.36 Os compostos **A** e **D** não fornecem testes de Tollens positivos; no entanto, o composto **C** fornece resultado positivo. Dê as estruturas para **A-D**.



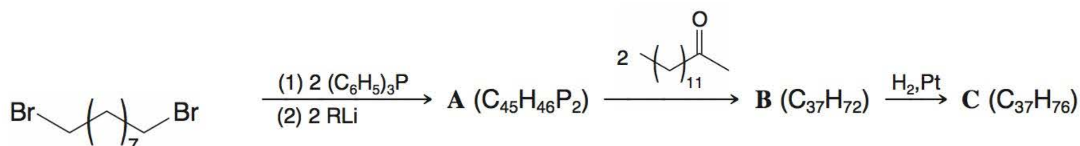
16.37 A dianeacerona é um produto natural volátil isolado das glândulas de secreção do crocodilo anão adulto africano. Acredita-se que o composto seja o feromônio associado com a gestação e o acasalamento. A dianeacerona recebe esse nome em homenagem a Diane Ackerman, uma autora no campo da história natural e campeã da importância da preservação da biodiversidade. O nome IUPAC da dianeacerona é 3,7-dietil-9-fenilnonan-2-ona, e ela é encontrada tanto como o estereoisômero (3*S*,7*S*) quanto como o (3*S*,7*R*). Desenhe as estruturas para ambos os estereoisômeros da dianeacerona.

16.38 É apresentada aqui a síntese do gliceraldeído (Seção 5.15A). Quais são os intermediários **A–C** e qual é a forma estereoisomérica do gliceraldeído que você esperaria obter?



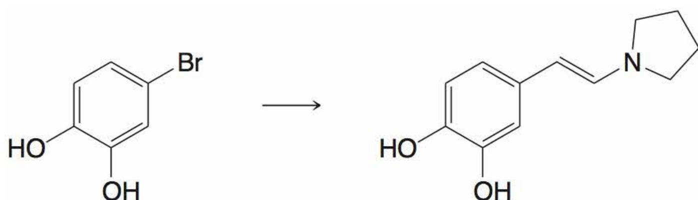
16.39 Considere a redução da (*R*)-3-fenil-2-pentanona por boroidreto de sódio. Após a redução se completar, a mistura é separada por cromatografia em duas frações. Essas frações contêm compostos isoméricos e cada isômero é oticamente ativo. Quais são estes dois isômeros e qual é a relação estereoisomérica entre eles?

16.40 A estrutura do feromônio sexual (de atração) da fêmea da mosca tsé-tsé foi confirmada pela seguinte síntese. O composto **C** parece ser idêntico ao feromônio natural em todos os aspectos (incluindo a resposta do macho da mosca tsé-tsé). Forneça as estruturas para **A**, **B** e **C**.

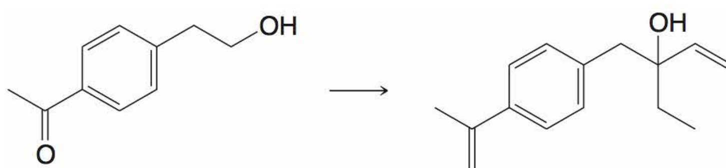


16.41 Forneça os reagentes necessários para realizar as seguintes sínteses. Comece escrevendo uma análise retrossintética.

(a)

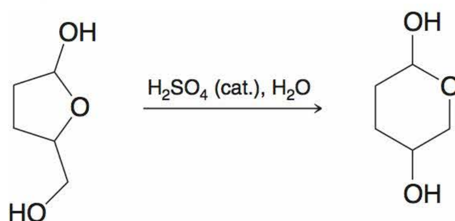


(b)

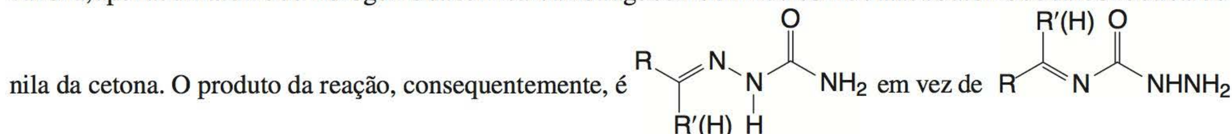


EXPLICAÇÃO DE MECANISMOS E ESTRUTURAS

16.42 Escreva um mecanismo detalhado para a seguinte reação.

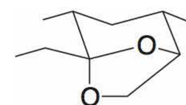


16.43 Quando a H_2N–C(=O)–$NHNH_2$ reage com uma cetona (ou um aldeído) para formar um derivado conhecido como semicarbazona, apenas um átomo de hidrogênio da semicarbazida age como um nucleófilo e ataca o átomo de carbono da carbonila da cetona. O produto da reação, consequentemente, é



Que fator é responsável pelo fato de dois átomos de nitrogênio da semicarbazida serem relativamente não nucleofílicos?

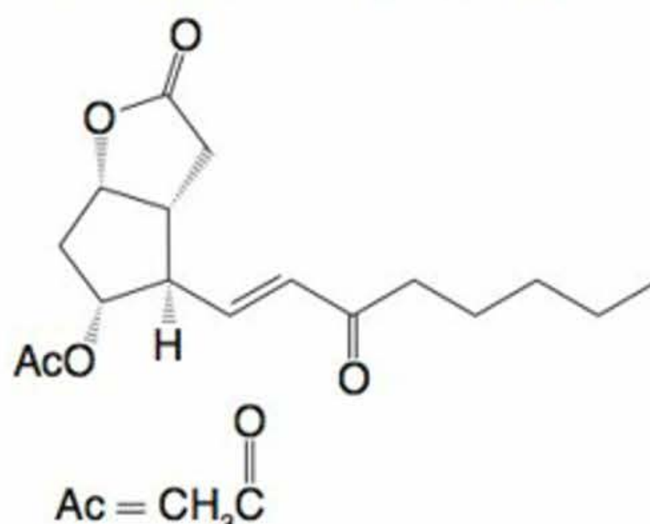
16.44 A doença do olmo holandês é provocada por um fungo transmitido para as árvores de olmo por uma espécie de besouro. A fêmea do besouro, quando localiza uma árvore de olmo atraente, libera vários feromônios, incluindo a multistriatina, mostrada a seguir. Esses feromônios atraem os besouros machos, os quais trazem consigo os fungos mortais.



Multistriatina

O tratamento da multistriatina com ácido aquoso diluído à temperatura ambiente leva à formação de um produto, $C_{10}H_{20}O_3$, o qual mostra um pico intenso no infravermelho próximo a 1715 cm^{-1}. Proponha uma estrutura para esse produto.

16.45 A estrutura a seguir é um intermediário em uma síntese de prostaglandinas $F_{2\alpha}$ e E_2 realizada por E. J. Corey (Universidade de Harvard). Uma reação de Horner–Wadsworth–Emmons foi utilizada para formar o (*E*)-alqueno. Escreva as estruturas para o éster fosfonato e o reagente carbonílico que foram utilizados neste processo. (*Observação:* o componente carbonílico da reação incluiu o grupo ciclopentila.)



16.46 Os compostos **W** e **X** são isômeros; eles têm a fórmula molecular C_9H_8O. O espectro no IV de cada composto mostra uma banda de absorção forte próxima a 1715 cm^{-1}. A oxidação de qualquer um dos dois compostos com permanganato de potássio básico a quente seguida por acidificação produz ácido ftálico. O espectro de RMN de ^1H de **W** mostra um multipleto em δ 7,3 e um singleto em δ 3,4. O espectro de RMN de ^1H de **X** mostra um multipleto em δ 7,5, um tripleto em δ 3,1 e um tripleto em δ 2,5. Proponha as estruturas para **W** e **X**.



16.47 Os compostos **Y** e **Z** são isômeros com a fórmula molecular $C_{10}H_{12}O$. O espectro no IV de cada composto mostra uma banda de absorção intensa próxima a 1710 cm^{-1}. Os espectros de RMN de ^1H de **Y** e **Z** são fornecidos nas Figs. 16.4 e 16.5. Proponha as estruturas para **Y** e **Z**.

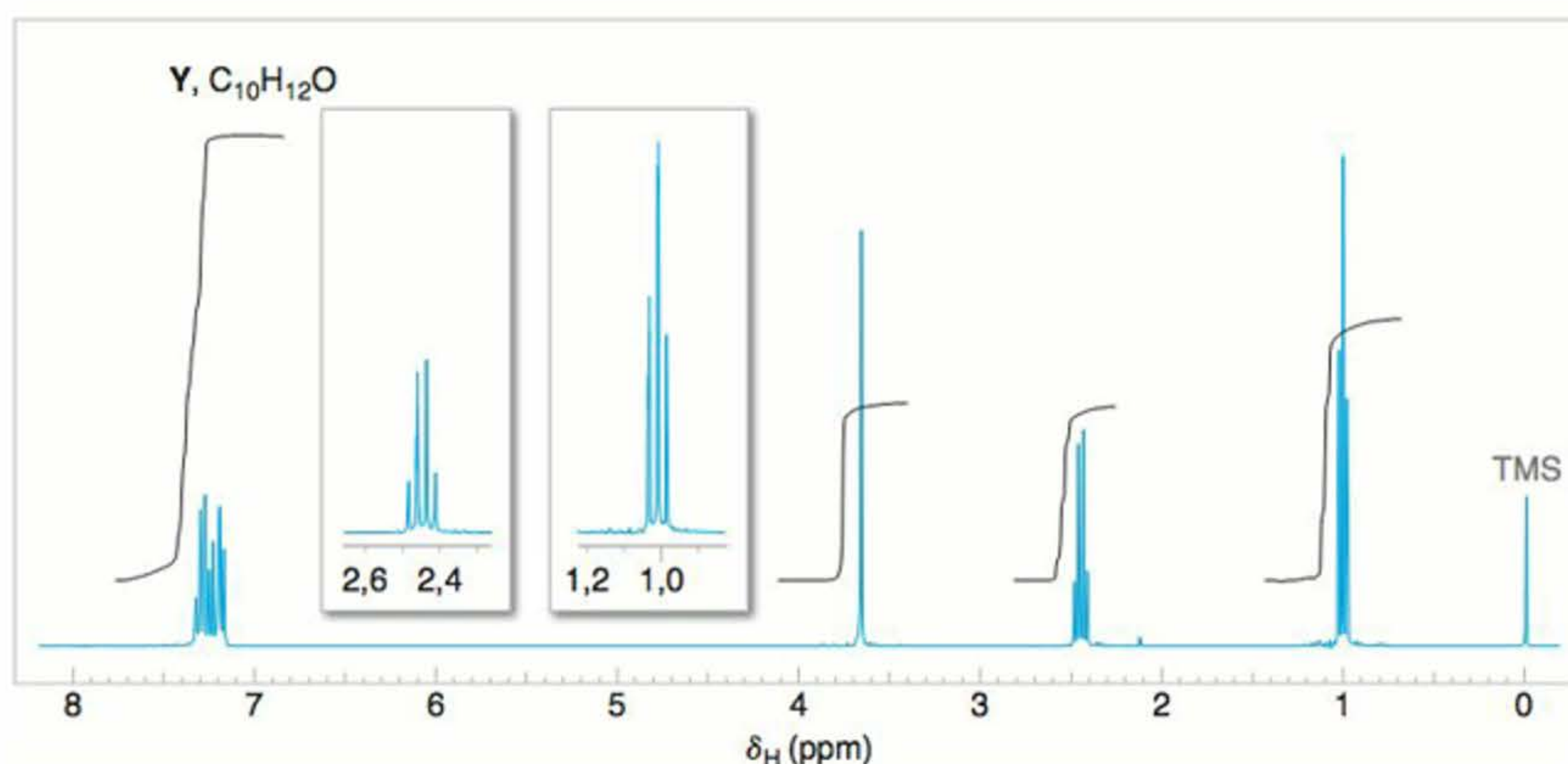


Figura 16.4 O espectro de RMN de ^1H de 300 MHz do composto Y, Problema 16.47. As expansões dos sinais são apresentadas nos gráficos inseridos.

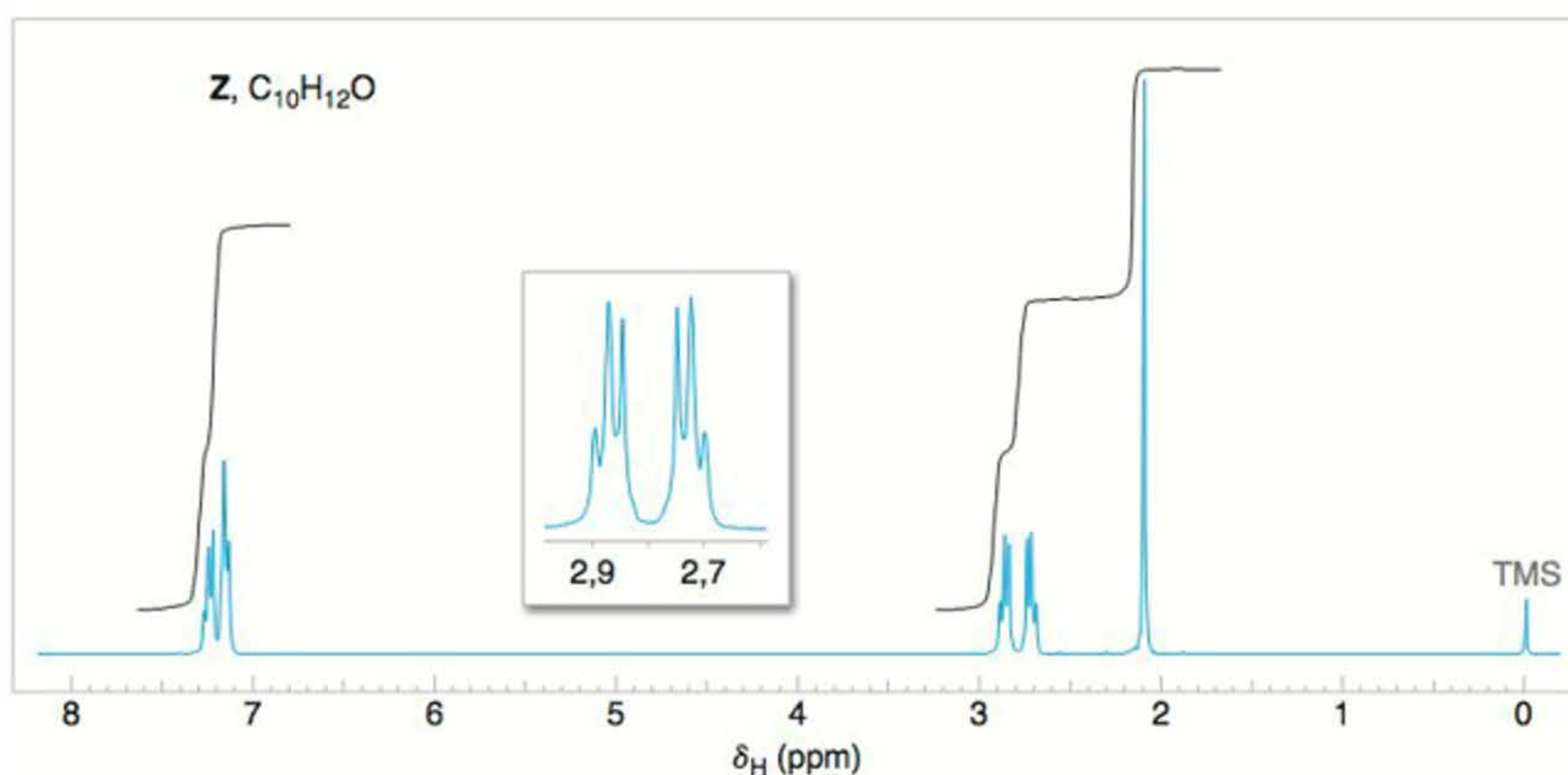


Figura 16.5 O espectro de RMN de ^1H de 300 MHz do composto Z, Problema 16.47. As expansões dos sinais são apresentadas nos gráficos inseridos.

16.48 O composto **A** ($C_9H_{18}O$) forma uma fenil-hidrazona, porém fornece um resultado negativo para o teste de Tollens. O espectro no IV de **A** apresenta uma banda intensa próxima a 1710 cm^{-1}. O espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado do próton de **A** é fornecido na Fig. 16.6. Proponha uma estrutura para **A**.

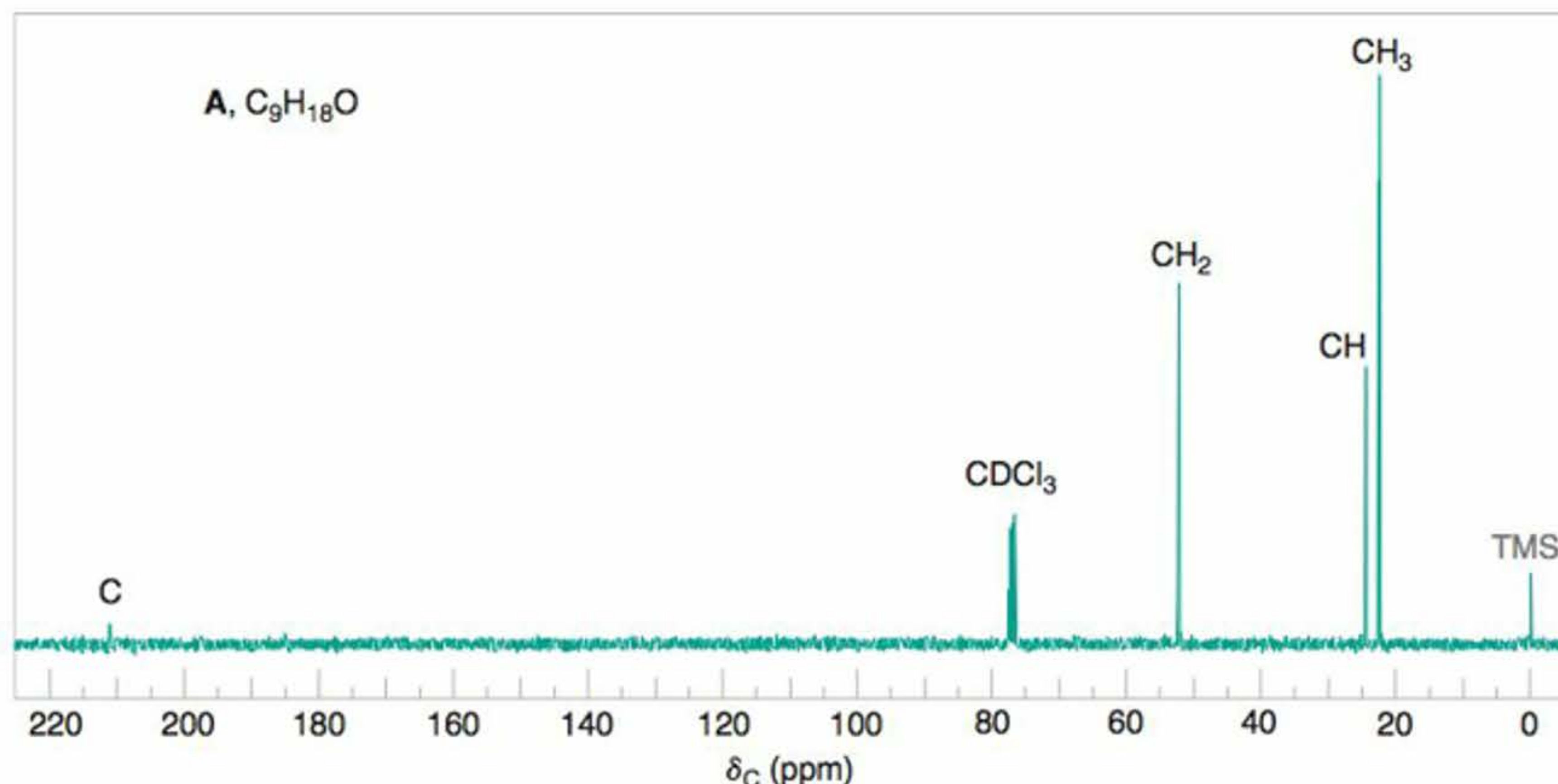


Figura 16.6 O espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado do próton do composto A, Problema 16.48. As informações dos espectros de RMN de ^{13}C/DEPT são dadas acima dos picos.

16.49 O composto **B** ($C_8H_{12}O_2$) mostra uma absorção intensa de carbonila em seu espectro no IV. O espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado do próton de **B** apresenta apenas três sinais, em δ 19 (CH_3), 71 (C) e 216 (C). Proponha uma estrutura para **B**.

Problemas de Desafio

16.50 **(a)** Quais seriam as frequências das duas bandas de absorção que se espera serem as mais proeminentes no espectro de infravermelho da 4-hidroxiciclo-heptanona (**C**)?

(b) Na realidade, a banda em frequência mais baixa dessas duas é muito fraca. Desenhe a estrutura de um isômero que existiria em equilíbrio com C que explicaria essa observação.

16.51 Uma das importantes reações dos álcoois benzílicos, éteres e ésteres é a facilidade de quebra da ligação benzil-oxigênio durante a hidrogenação. Esse é um outro exemplo de "hidrogenólise", a quebra de uma ligação pelo hidrogênio. Ela é facilitada pela presença de ácido. A hidrogenólise pode também ocorrer com compostos com anel tensionado.

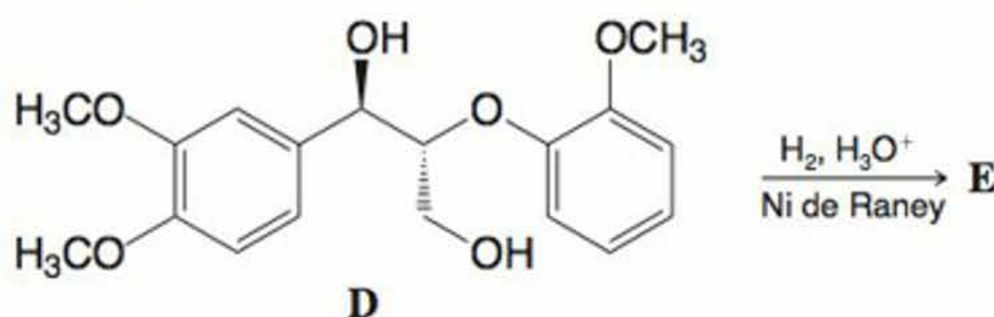
Na hidrogenação do composto **D** (veja adiante) utilizando como catalisador níquel de Raney em uma solução diluída de cloreto de hidrogênio em dioxano e água, a maioria dos produtos tem um grupo 3,4-dimetoxifenila ligado a uma cadeia lateral. Dentre esses, um produto interessante é **E**, cuja formação ilustra não apenas a hidrogenólise, mas também a aptidão migratória dos grupos fenila. Para o produto **E**, esses são os dados espectrais importantes:

EM (*m/z*): 196,1084 ($M^{\cdot+}$ em alta resolução), 178

IV (cm^{-1}): 3400 (largo), 3050, 2850 (estiramento CH_3–O)

RMN de ^{1}H (δ, em $CDCl_3$): 1,21 (d, 3H, $J = 7$ Hz), 2,25 (s, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,58 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 3,82 (s, 6H), 6,70 (s, 3H).

Qual é a estrutura do composto **E**?



Problemas para Trabalho em Grupo

Uma síntese de ácido ascórbico (vitamina C, **1**) começando a partir da D-(+)-galactose (**2**) é mostrada a seguir (Haworth, W.N., et al., *J. Chem. Soc.* **1933,** 1419-1423). Considere as seguintes questões sobre o desenvolvimento e as reações utilizadas nesta síntese:

(a) Por que Haworth e seus colaboradores introduziram os grupos funcionais acetal em **3**?

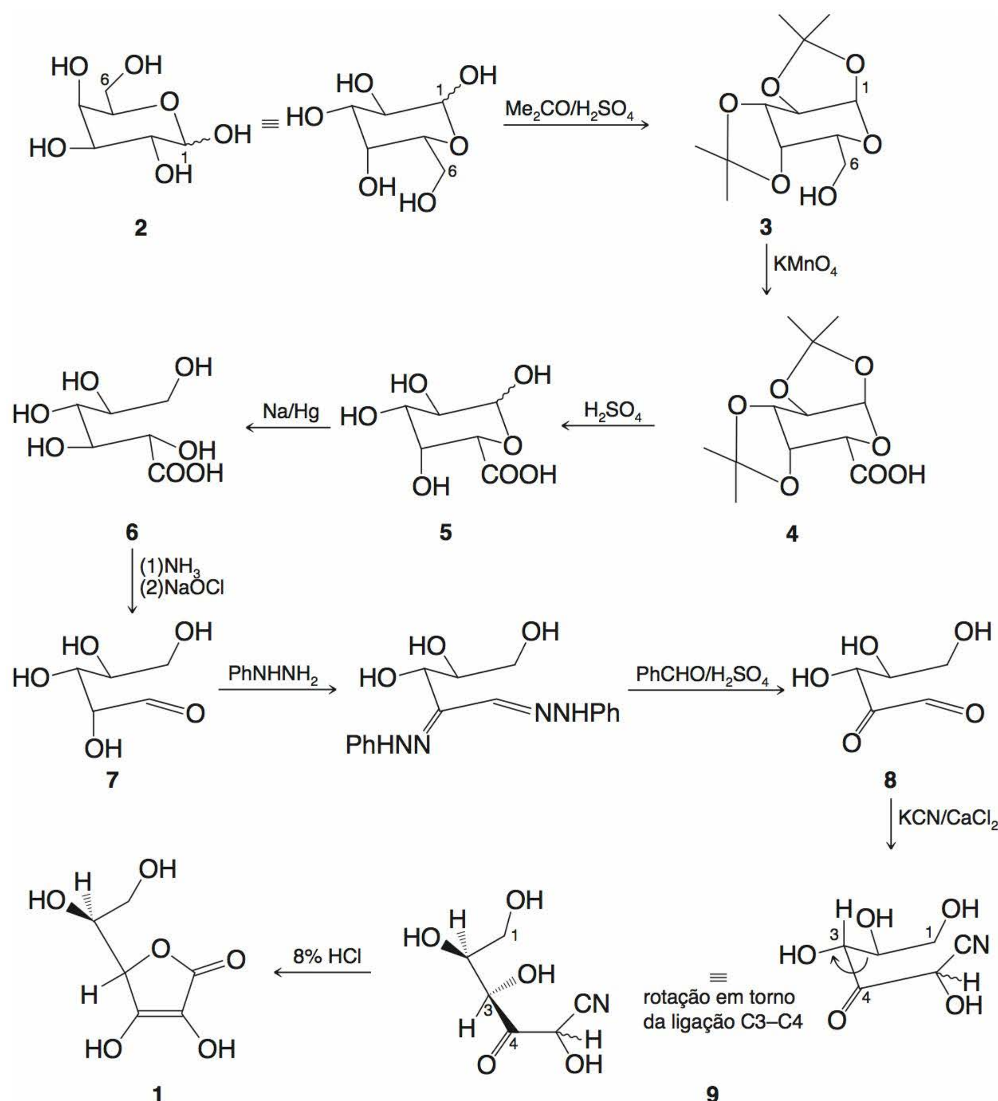
(b) Escreva um mecanismo para a formação de um dos acetais.

(c) Escreva um mecanismo para a hidrólise de um dos acetais (**4** para **5**). Suponha que a água esteja presente na mistura da reação.

(d) Na reação de **5** para **6** você pode supor que havia ácido (por exemplo, HCl) presente com o amálgama de sódio. Que reação ocorreu aqui e a partir de que grupo funcional essa reação realmente prosseguiu?

(e) Escreva um mecanismo para a formação de uma fenil-hidrazona a partir da carbonila do aldeído de **7**. [Não se preocupe com o grupo fenil-hidrazona no C2. Estudaremos a formação de bis-hidrazonas desse tipo (chamada de osazona) no Capítulo 22.]

(f) Que reação foi utilizada para adicionar o átomo de carbono que finalmente tornou-se o carbono da carbonila da lactona no ácido ascórbico (**1**)?

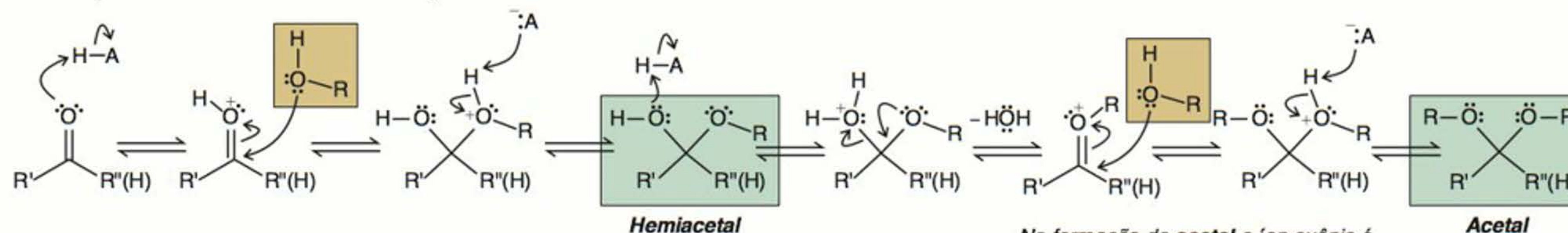


RESUMO DE MECANISMOS

Acetais, Iminas e Enaminas: Temas Mecanísticos Comuns na Formação Desses Compostos, Catalisada por Ácidos, a partir de Aldeídos e Cetonas

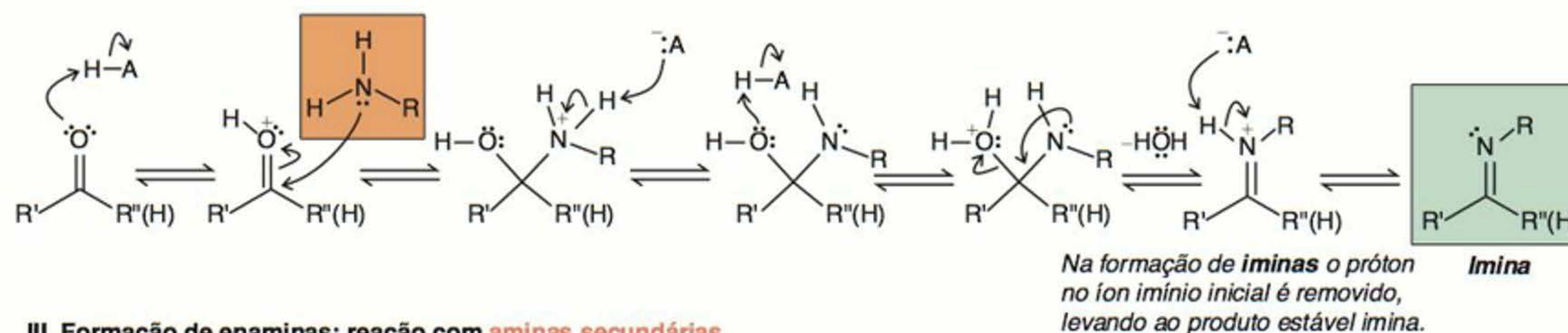
Muitas etapas são praticamente as mesmas em reações de aldeídos e cetonas com álcoois e aminas catalisadas por ácido. Compare os mecanismos no sentido vertical e perceba as similaridades e diferenças. Observe as diferenças no término do mecanismo para cada tipo de produto.

I. Formação de hemiacetais e acetais: reação com álcoois



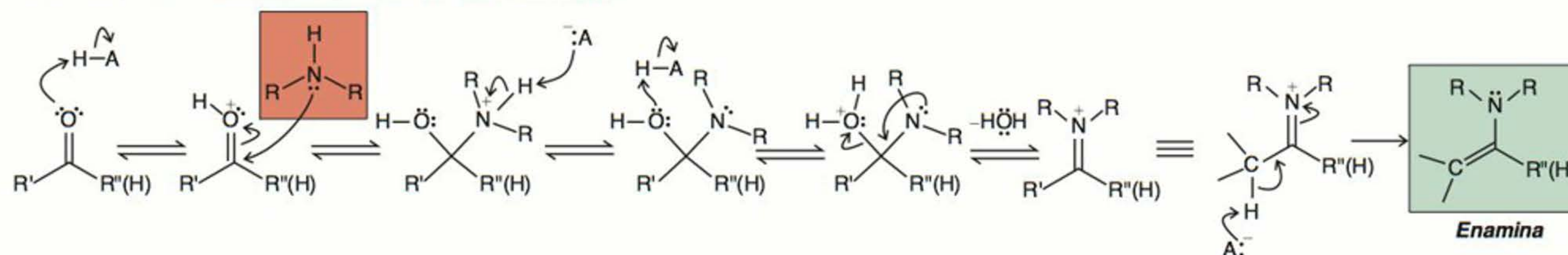
*Na formação do **acetal** o íon oxônio é atacado por uma segunda molécula de álcool.*

II. Formação de iminas: reação com aminas primárias



*Na formação de **iminas** o próton no íon imínio inicial é removido, levando ao produto estável imina.*

III. Formação de enaminas: reação com aminas secundárias

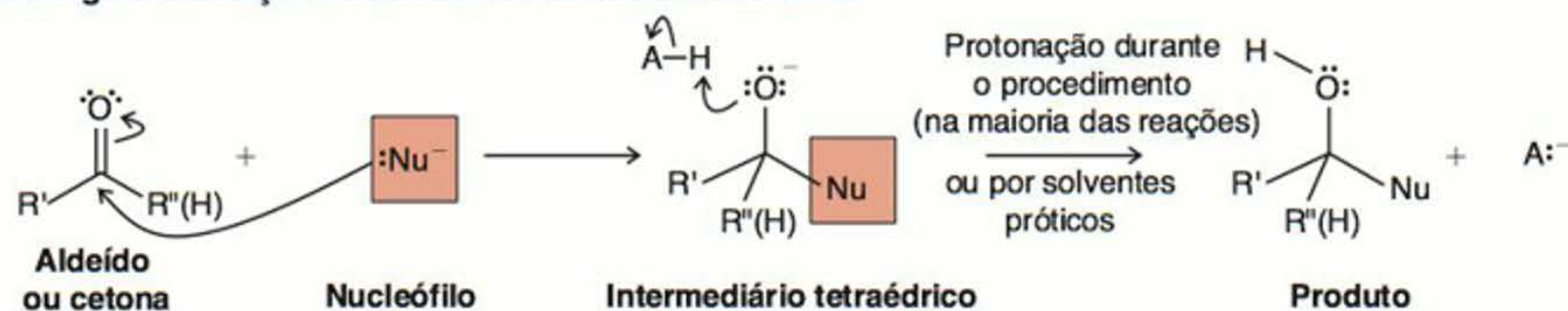


*Na formação de **enaminas** um próton é removido de um carbono adjacente ao carbono imínio (porque nenhum próton no nitrogênio é disponível para remoção).*

RESUMO DE MECANISMOS

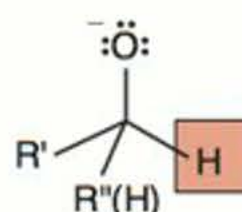
Adição Nucleofílica a Aldeídos e Cetonas sob Condições Básicas

Forma geral da adição nucleofílica a um aldeído ou cetona:

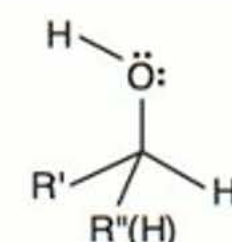


Aldeído ou cetona | **Nucleófilo** | **Intermediário tetraédrico** | **Produto**

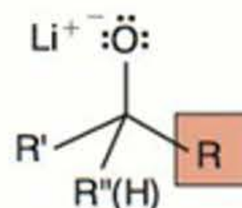
Exemplos:



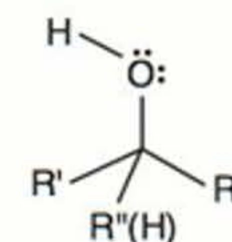
Hidreto [de $NaBH_4$ ou $LiAlH_4$]



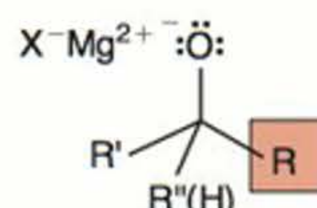
H–Ö: R' R"(H) H — **Álcool (redução)**



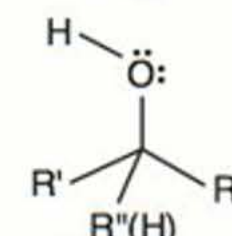
Alquillítio



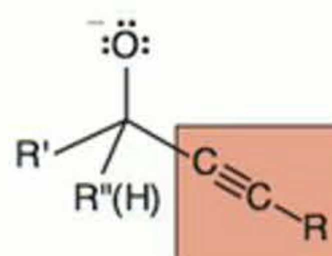
Álcool (com formação de ligação C—C)



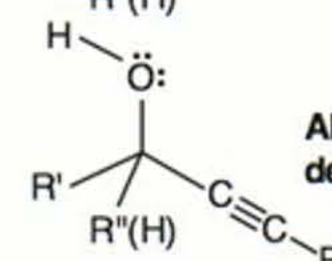
Reagente de Grignard



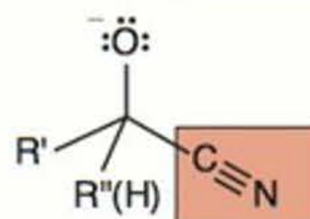
Álcool (com formação de ligação C—C)



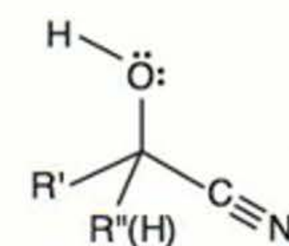
Ânion alquineto



Alquinil álcool (com formação de ligação C—C)



Cianeto



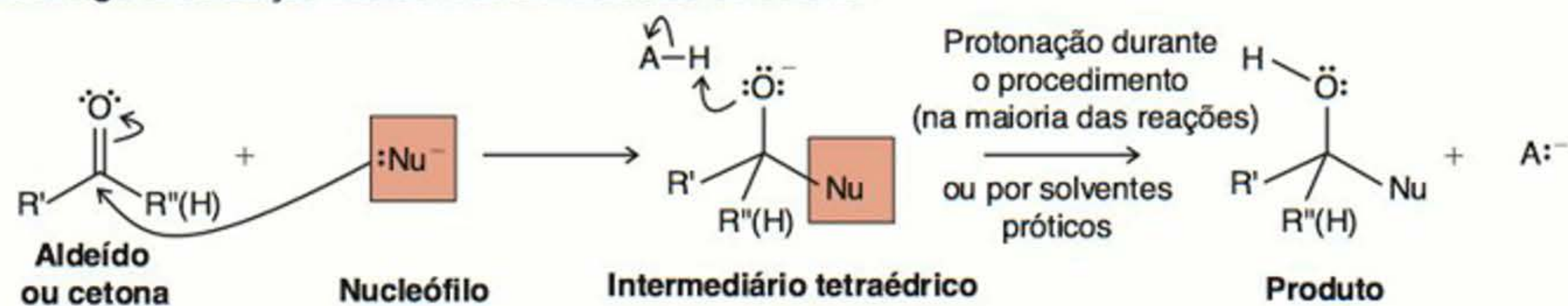
Cianoidrina



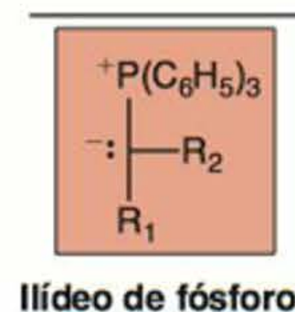
RESUMO DE MECANISMOS

Adição Nucleofílica a Aldeídos e Cetonas sob Condições Básicas

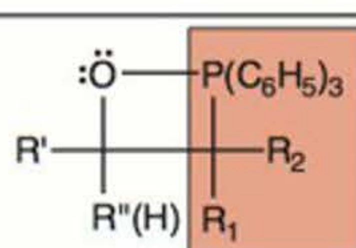
Forma geral da adição nucleofílica a um aldeído ou cetona



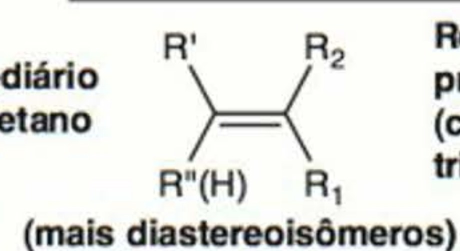
Exemplos (continuação):



Ilídeo de fósforo

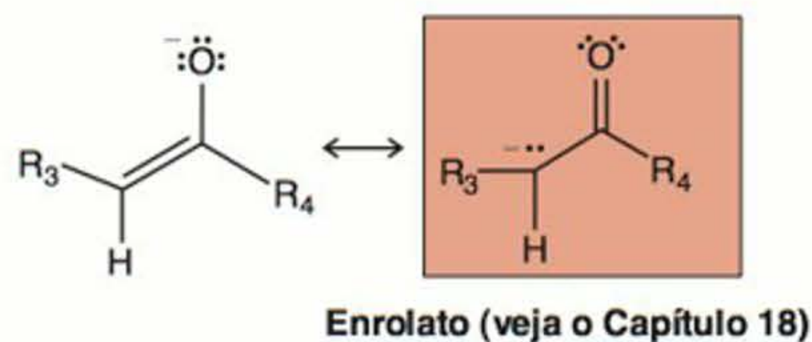


Intermediário oxafosfetano

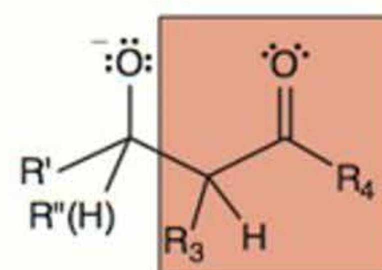


(mais diastereoisômeros)

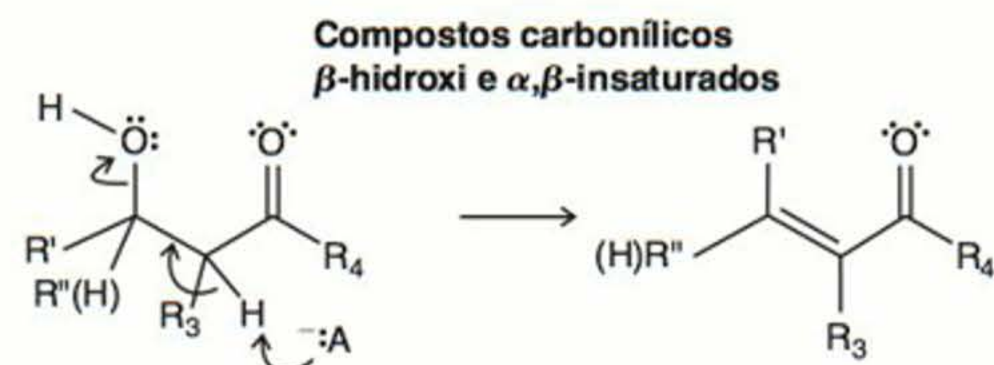
Reação de Wittig para preparação de alquenos (com perda de óxido de trifenilfosfina [$(C_6H_5)_3PO$])



Enrolato (veja o Capítulo 18)



Compostos carbonílicos β-hidroxi e α,β-insaturados



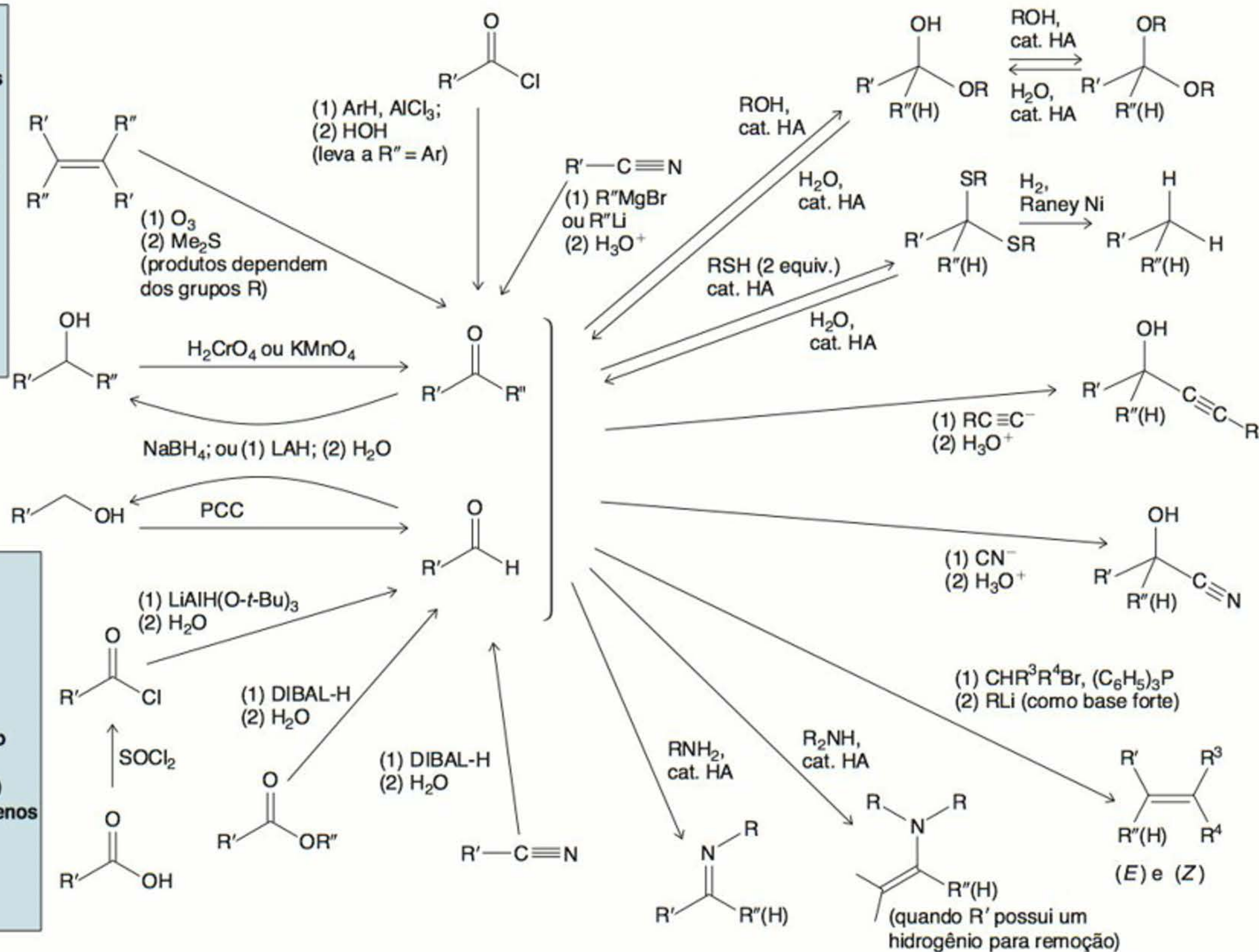
Conexões de Sínteses

Algumas Conexões entre Sínteses de Aldeídos, Cetonas e Outros Grupos Funcionais

Sentido horário do centro, para baixo:

I. Preparação de aldeídos e cetonas:

- Redução de nitrila, éster, haleto de acila
- Oxidação de álcool
- Ozonólise
- Acilação de Friedel–Crafts
- Grignard com nitrila
- Hidrólise de acetal e hemiacetal



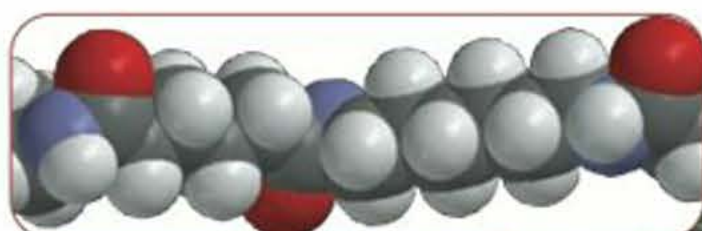
II. Reações de aldeídos e cetonas:

- Formação de acetal e hemiacetal
- Formação e redução de tioacetal
- Adição de ânion alquineto
- Adição de nitrila (formação de cianoidrina)
- Síntese de Wittig de alquenos
- Síntese de enamina
- Síntese de imina
- Redução a álcoois (esquerda, centro)



17 Ácidos Carboxílicos e Seus Derivados

Adição Nucleofílica–Eliminação no Carbono Acílico



Uma porção do náilon 6,6, uma poliamida.



Os poliésteres, o náilon e muitas moléculas biológicas têm um aspecto em comum na formação de ligação durante suas sínteses. Essa síntese é chamada de substituição no carbono acílico, e envolve a criação de uma ligação através de uma adição nucleofílica e de uma eliminação no grupo carbonila. As reações de substituição no carbono acílico ocorrem a todo instante em nosso organismo à medida que realizamos a biossíntese de proteínas, gorduras, precursores de esteroides e outras moléculas, e quando degradamos as moléculas dos alimentos para fornecerem energia e matéria-prima biossintética. As reações de substituição no carbono acílico são também virtualmente utilizadas o tempo todo na indústria. Aproximadamente 1 bilhão e meio de toneladas de náilon e 2 bilhões de toneladas de fibras de poliéster são produzidas através de reações de substituição no carbono acílico a cada ano. A figura da molécula no início deste capítulo é uma parte da molécula de náilon 6,6, um polímero.

Nas reações de substituição no carbono acílico todos os grupos funcionais relacionam-se com os ácidos carboxílicos. Eles incluem os cloretos de acila, os anidridos, os ésteres, as amidas, os tioésteres, os próprios ácidos carboxílicos e outros que estudaremos neste capítulo. No Tópico Especial C veremos como as reações de substituição no carbono acílico são utilizadas para sintetizar polímeros tais como o náilon e o Mylar. No Tópico Especial E consideraremos a biossíntese de ácidos graxos e outras moléculas biológicas através de reações de substituição no carbono acílico. Embora muitos grupos funcionais participem das reações de substituição no carbono acílico, suas reações são todas facilmente compreensíveis em função do mecanismo comum que as une: adição nucleofílica–eliminação no carbono acílico.

17.1 *Introdução*

O grupo carboxila, —C(=O)—OH (abreviado como $—CO_2H$ ou —COOH), é um dos grupos funcionais mais frequentemente encontrados na química e na bioquímica. Os ácidos carboxílicos não são apenas importantes por si só, mas o grupo carboxila é o grupo-base de uma grande família de compostos relacionados chamados de **compostos de acila** ou **derivados de ácidos carboxílicos**, mostrados na Tabela 17.1.

TABELA 17.1 Derivados de Ácidos Carboxílicos

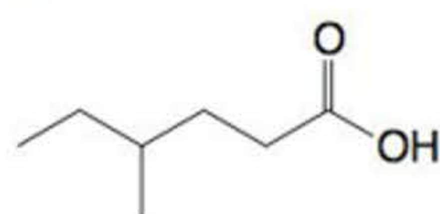
Estrutura	Nome	Estrutura	Nome
R—C(=O)—Cl	Cloreto de acila (ou de ácido)	R—C(=O)—NH_2	Amida
R—C(=O)—O—C(=O)—R′	Anidrido de ácido	R—C(=O)—NHR′	Amida
R—C(=O)—O—R′	Éster	R—C(=O)—NR′R″	Amida
R—C≡N	Nitrila		

17.2 *Nomenclatura e Propriedades Físicas*

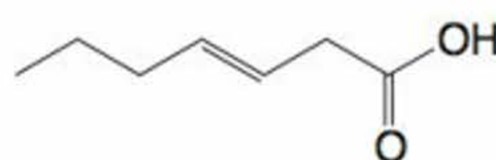
17.2A Ácidos Carboxílicos

- Os nomes sistemáticos ou substitutivos dos ácidos carboxílicos são obtidos retirando-se a terminação *-o* do nome do alcano correspondente à cadeia mais longa no ácido e adicionando-se a terminação *-oico* precedido da palavra *ácido*. Ao átomo de carbono do grupo carboxila é atribuído o número 1.

Os exemplos seguintes ilustram como isso é feito:



Ácido 4-metil-hexanoico



Ácido (*E*)-3-heptenoico
[ou ácido (*E*)-hepten-3-oico]

Muitos ácidos carboxílicos têm nomes vulgares, derivados de palavras latinas ou gregas, que indicam uma de suas fontes naturais. O ácido metanoico é chamado de ácido fórmico (do latim *formica,* formiga). O ácido etanoico é chamado ácido acético (do latim *acetum,* vinagre). O ácido butanoico é um dos compostos responsáveis pelo odor da manteiga rançosa, por isso seu nome vulgar é ácido butírico (do latim *butyrum*, manteiga). O ácido pentanoico, por ser encontrado na valeriana, uma erva perene, é chamado de ácido valérico. O ácido hexanoico é um composto associado com o odor das cabras, o que explica seu nome vulgar, ácido caproico (do latim *caper,* cabra). O nome vulgar do ácido octadecanoico, ácido esteárico, provém da palavra grega *stear* (sebo).

Muitos desses nomes vulgares vêm sendo utilizados há muito tempo e alguns provavelmente continuarão em uso, por isso é útil se familiarizar com eles. Neste livro nos referiremos ao ácido metanoico e ao ácido etanoico como ácido fórmico e ácido acético, respectivamente. Entretanto, em quase todos os outros casos, utilizaremos os nomes sistemáticos ou substitutivos da IUPAC.



A valeriana é uma fonte de ácido valérico.

Os ácidos carboxílicos são substâncias polares. Suas moléculas podem formar ligações de hidrogênio fortes entre si e com a água. Como resultado, os ácidos carboxílicos geralmente têm pontos de ebulição elevados, e os ácidos de massa molecular baixa são apreciavelmente solúveis em água. À medida que a cadeia carbônica aumenta, a solubilidade em água diminui.

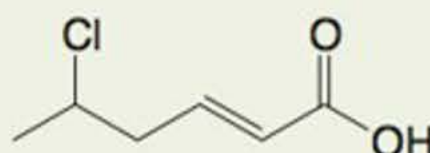
17.2B Sais Carboxilatos

Os nomes dos sais de ácidos carboxílicos recebem a terminação *-ato* em substituição à terminação *-oico,* tanto nos nomes vulgares quanto nos sistemáticos. A palavra *ácido* é retirada. O nome do ânion carboxilato precede o do cátion. Assim, CH_3CO_2Na é o acetato de sódio ou etanoato de sódio.

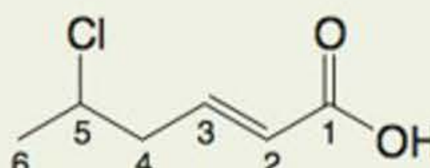
Os sais de sódio e potássio da maioria dos ácidos carboxílicos são facilmente solúveis em água. Isto é verdade até mesmo para os ácidos carboxílicos de cadeia longa. Os sais de sódio e potássio de ácidos carboxílicos de cadeia longa são os principais ingredientes do sabão (veja a Seção 23.2C).

Problema Resolvido 17.1

Dê o nome sistemático IUPAC para o composto visto a seguir.



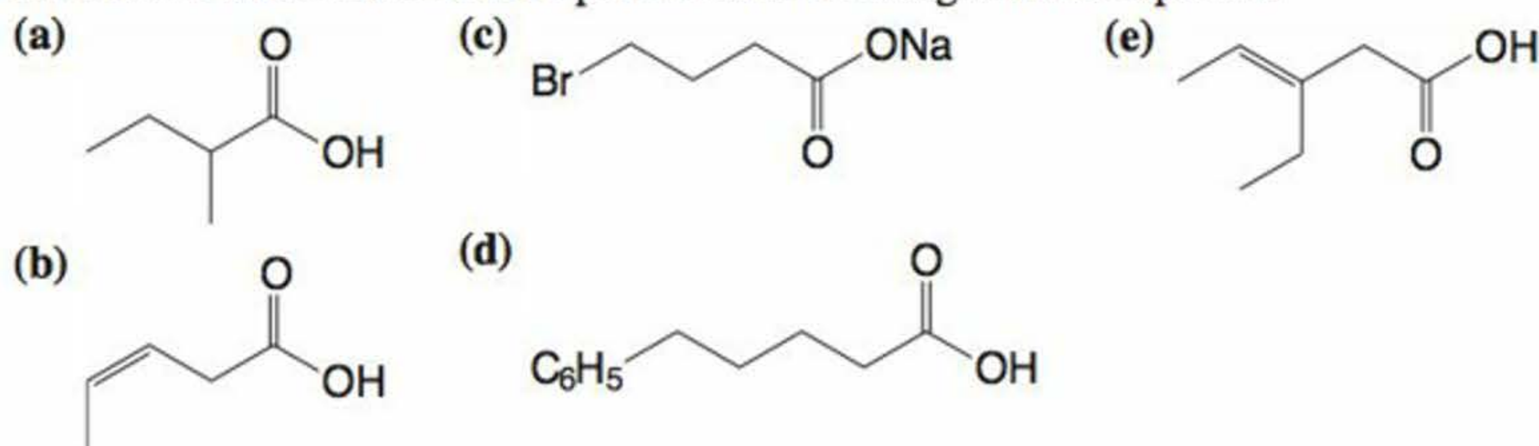
ESTRATÉGIA E RESPOSTA Inicialmente, numeramos a cadeia começando com o carbono do grupamento ácido carboxílico.



Essa cadeia contém seis átomos de carbono com uma ligação dupla, por isso o nome de partida é **ácido hexenoico**. Em seguida, determinamos a posição da ligação dupla e a sua estereoquímica, e ainda a posição e o nome do substituinte. Portanto, o nome completo é ácido *(E)*-5-cloro-2-hexenoico.

Problema de Revisão 17.1

Dê o nome sistemático IUPAC para cada um dos seguintes compostos:



Problema de Revisão 17.2

Experimentos mostram que a massa molecular do ácido acético na fase vapor (ligeiramente acima de seu ponto de ebulição) é aproximadamente 120. Explique a discrepância entre este valor experimental e o valor verdadeiro de aproximadamente 60.

17.2C Acidez dos Ácidos Carboxílicos

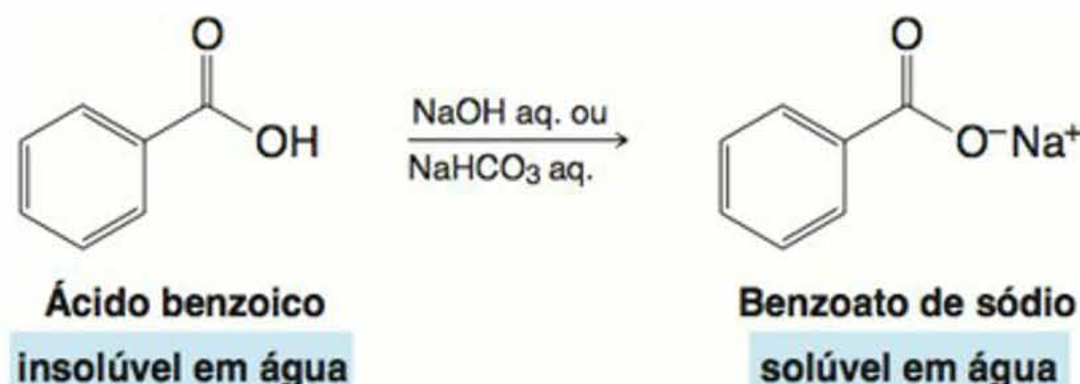
Dica Útil

Testes de solubilidade como esses são rápidos e um meio útil de classificar compostos desconhecidos.

A maioria dos ácidos carboxílicos não substituídos tem valores de K_a na faixa de 10^{-4} a 10^{-5} (pK_a = 4 a 5). O pK_a da água é aproximadamente 16, e o pK_a aparente do H_2CO_3 é aproximadamente 7. Esses valores de acidez relativa indicam que os ácidos carboxílicos reagem rapidamente com soluções aquosas de hidróxido de sódio e de bicarbonato de sódio

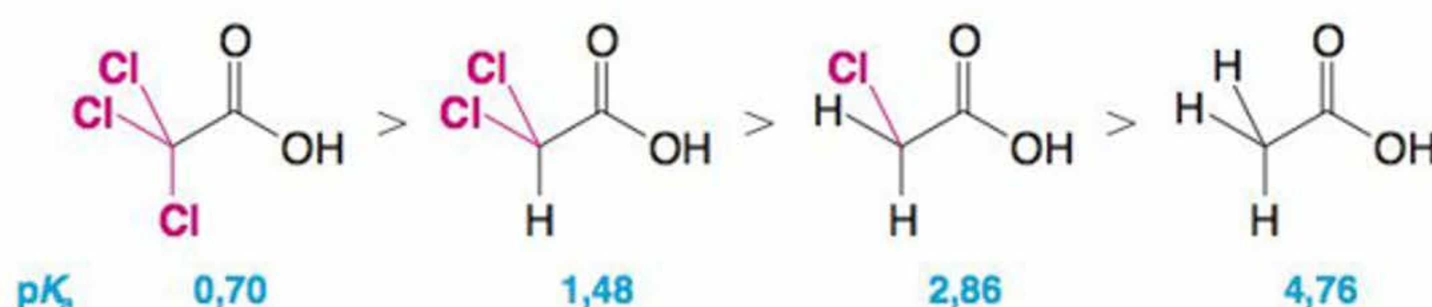
para formar sais solúveis de sódio. Portanto, podemos utilizar os testes de solubilidade para distinguir os ácidos carboxílicos insolúveis em água dos fenóis (Capítulo 21) e dos álcoois insolúveis em água.

- Os ácidos carboxílicos insolúveis em água dissolvem-se em solução aquosa de hidróxido de sódio ou de bicarbonato de sódio.



- Os fenóis insolúveis em água (Seção 21.5) dissolvem-se em solução aquosa de hidróxido de sódio, mas (exceto alguns nitrofenóis) não se dissolvem em solução aquosa de bicarbonato de sódio.
- Os álcoois insolúveis em água não se dissolvem em solução aquosa de hidróxido de sódio nem de bicarbonato de sódio.

Os ácidos carboxílicos que têm grupos retiradores de elétrons são mais fortes do que os ácidos não substituídos. Por exemplo, os ácidos cloroacéticos mostram a seguinte ordem de acidez:



Como vimos na Seção 3.11, esse efeito dos grupos retiradores de elétrons em aumentar a força ácida surge de uma combinação dos efeitos indutivo e de entropia. Podemos visualizar a deslocalização indutiva de carga quando comparamos os mapas de potencial eletrostático para os ânions carboxilatos do ácido acético e do ácido tricloroacético na Fig. 17.1. Os mapas mostram uma maior carga negativa localizada próximo ao grupo carboxílico acetato do que próximo ao grupo carboxílico tricloroacetato. A deslocalização da carga negativa no tricloroacetato através do efeito retirador de elétrons dos seus três átomos de cloro contribui para que o ácido tricloroacético seja um ácido mais forte do que o ácido acético.

- Em geral, quanto mais deslocalizada a carga na base conjugada, mais estável é o ânion e mais forte é o ácido.

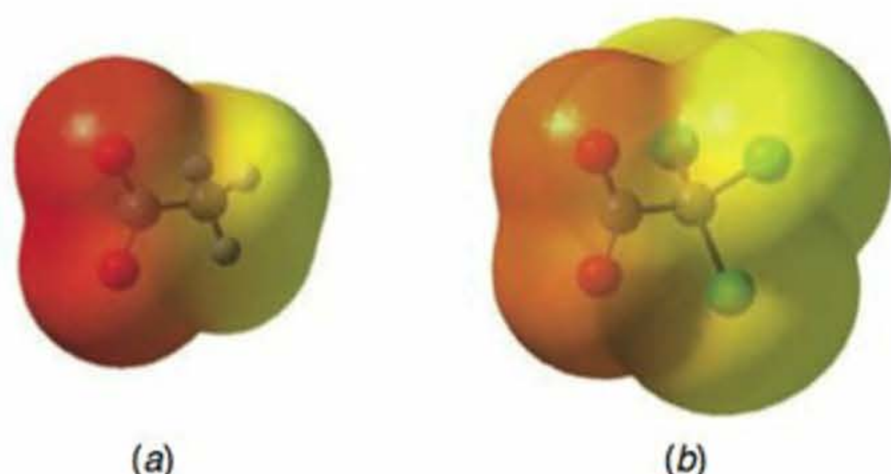
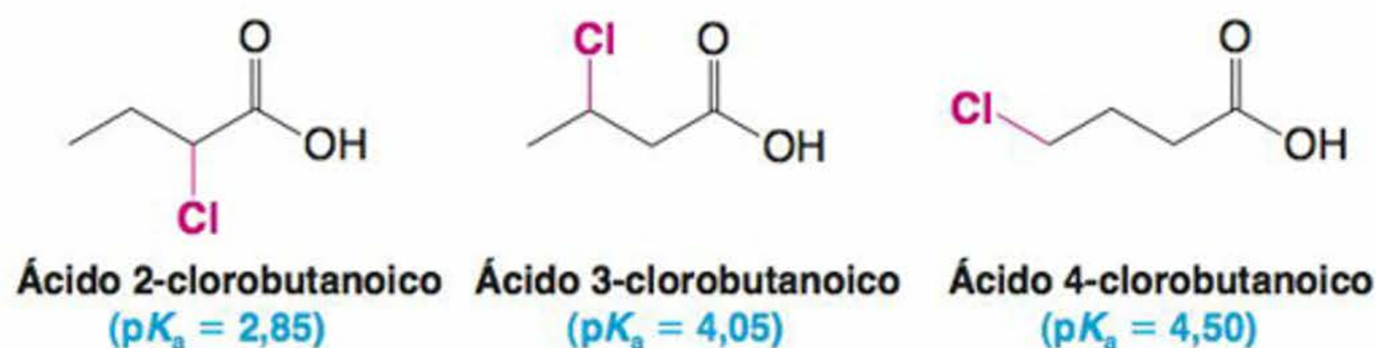


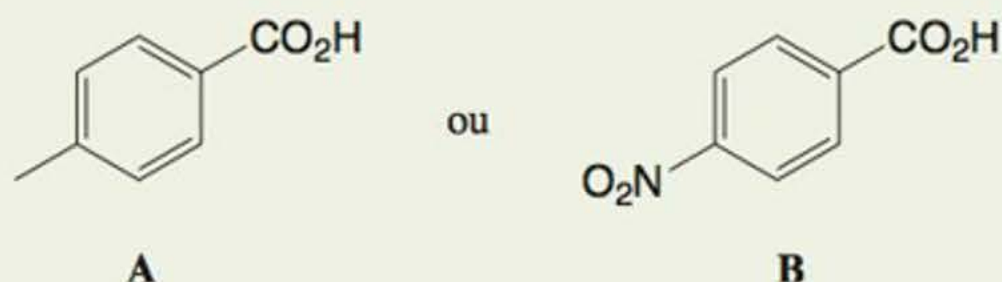
Figura 17.1 Mapas de potencial eletrostático para os ânions carboxilato do (*a*) ácido acético e do (*b*) ácido tricloroacético. Existe uma maior deslocalização da carga negativa no ânion tricloroacetato do que no ânion acetato devido ao efeito indutivo retirador de elétrons dos três átomos de cloro no tricloroacetato.

Uma vez que os efeitos indutivos não são transmitidos muito eficientemente através das ligações covalentes, o efeito de aumento da força do ácido diminui à medida que a distância entre o grupo retirador de elétrons e o grupo carboxila aumenta. Dos ácidos clorobutanoicos que se seguem, o ácido mais forte é o ácido 2-clorobutanoico:



Problema Resolvido 17.2

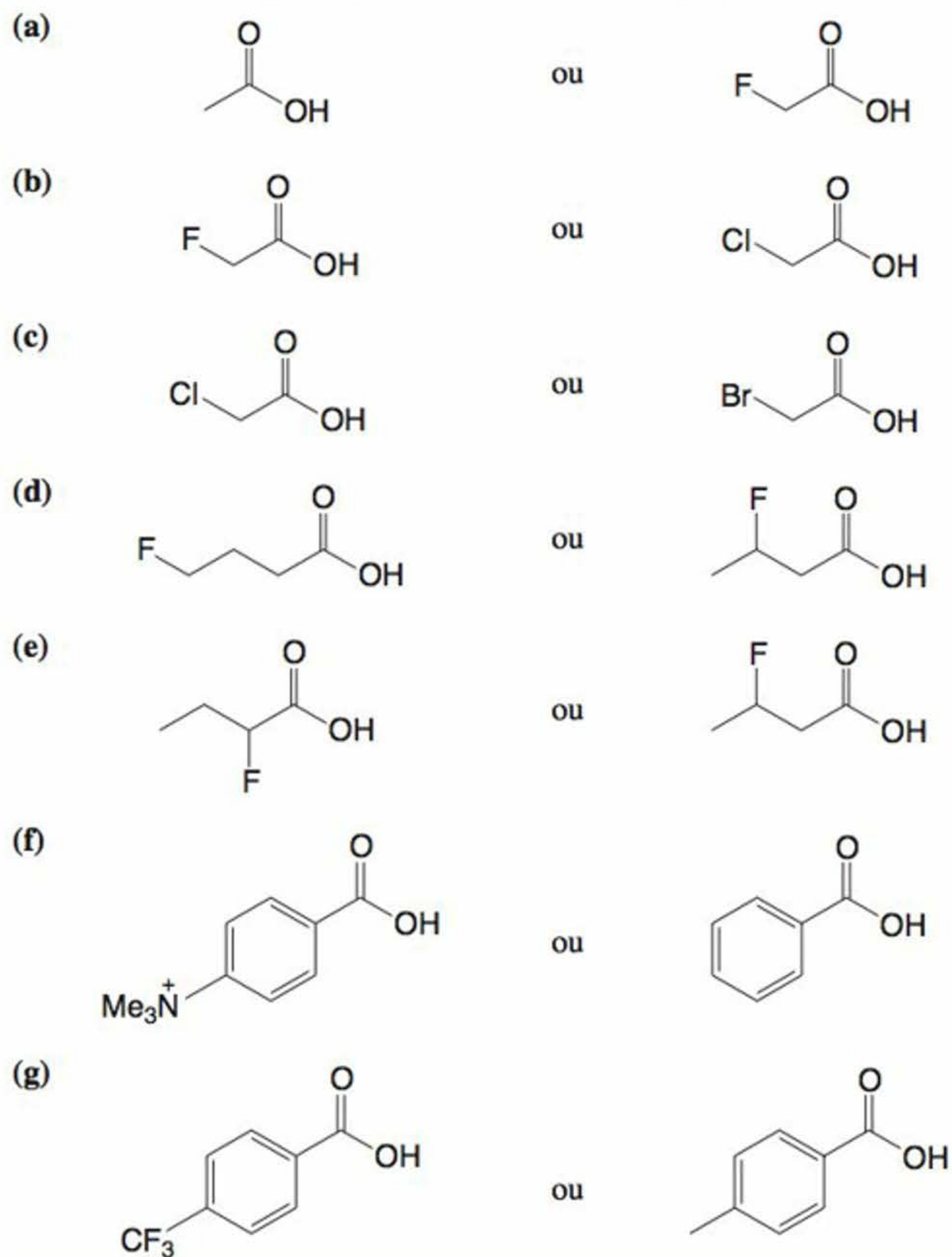
Que ácido carboxílico você espera que seja mais forte, **A** ou **B**?



ESTRATÉGIA E RESPOSTA O efeito retirador de elétrons do grupo nitro ajuda a estabilizar a base conjugada de **B**, enquanto o efeito doador de elétrons do grupo metila em **A** desestabiliza a sua respectiva base conjugada. Portanto, espera-se que **B** seja o ácido mais forte.

Problema de Revisão 17.3

Que ácido de cada par mostrado a seguir você espera que seja o mais forte?



17.2D Ácidos Dicarboxílicos

Os ácidos dicarboxílicos são denominados **ácidos alcanodioicos** no sistema de nomenclatura sistemática ou substitutiva da IUPAC. A maioria dos ácidos dicarboxílicos simples tem nomes vulgares (Tabela 17.2).

Os ácidos succínico e fumárico são metabólitos-chave na rota do ácido cítrico. O ácido adípico é usado na síntese do náilon. Os isômeros do ácido ftálico são empregados na manufatura de poliésteres. Veja o Tópico Especial C para informações adicionais sobre polímeros.

TABELA 17.2 Ácidos Dicarboxílicos

			pK_a (a 25°C)	
Estrutura	**Nome Vulgar**	**pf (°C)**	**pK_{a1}**	**pK_{a2}**
$HO_2C—CO_2H$	Ácido oxálico	189 dec	1,2	4,2
$HO_2CCH_2CO_2H$	Ácido malônico	136	2,9	5,7
$HO_2C(CH_2)_2CO_2H$	Ácido succínico	187	4,2	5,6
$HO_2C(CH_2)_3CO_2H$	Ácido glutárico	98	4,3	5,4
$HO_2C(CH_2)_4CO_2H$	Ácido adípico	153	4,4	5,6
cis-$HO_2C—CH{=}CH—CO_2H$	Ácido maleico	131	1,9	6,1
trans-$HO_2C—CH{=}CH—CO_2H$	Ácido fumárico	287	3,0	4,4
benzeno com CO_2H e CO_2H (orto)	Ácido ftálico	206–208 dec	2,9	5,4
benzeno com CO_2H e CO_2H (meta)	Ácido isoftálico	345–348	3,5	4,6
benzeno com CO_2H e CO_2H (para)	Ácido tereftálico	Sublima	3,5	4,8

Problema Resolvido 17.3

Sugira explicações para os seguintes fatos: **(a)** o pK_{a1} de todos os ácidos dicarboxílicos da Tabela 17.2 é menor do que o pK_a dos ácidos monocarboxílicos com o mesmo número de átomos de carbono. **(b)** A diferença entre o pK_{a1} e o pK_{a2} dos ácidos dicarboxílicos do tipo $HO_2C(CH_2)_nCO_2H$ diminui à medida que *n* aumenta.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA **(a)** O grupo carboxil é retirador de elétrons, assim, um ácido dicarboxílico, como os apresentados na Tabela 17.2, em um grupo de ácidos carboxílicos aumenta a acidez de outro. **(b)** Conforme as distâncias entre os grupos carboxílicos aumentam, a capacidade de efeito indutivo do ácido diminui.

17.2E Ésteres

Os nomes dos ésteres são derivados dos nomes dos ácidos (com a terminação **-ato** ou **-oato**) e dos álcoois (com a terminação **-ila**). A parte do nome derivado do ácido vem primeiro, seguida da preposição "de":



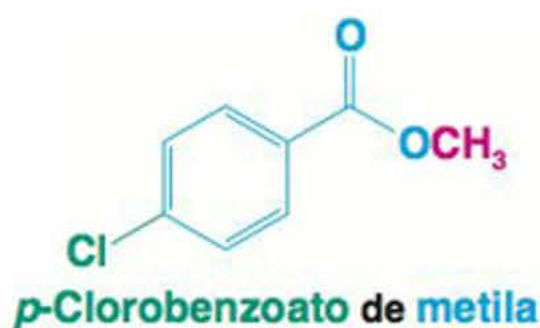
Acetato de etila ou etanoato de etila



Propanoato de *terc*-butila



Acetato de vinila ou etanoato de etenila



p-Clorobenzoato de metila



Malonato de dietila

Os ésteres são compostos polares, mas devido à ausência de um hidrogênio ligado ao oxigênio, suas moléculas não podem formar ligações de hidrogênio fortes entre si. Por isso, os ésteres têm pontos de ebulição menores do que os ácidos e alcoóis com massas moleculares comparáveis. Os pontos de ebulição dos ésteres são aproximadamente os mesmos dos aldeídos e cetonas correspondentes.

Ao contrário dos ácidos de massa molecular baixa, os ésteres normalmente têm aromas agradáveis, alguns lembrando cheiro de frutas, e esses são utilizados na fabricação de flavorizantes (aromas) artificiais:



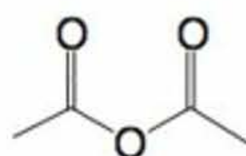
Acetato de isopentila
(usado no aroma artificial de banana)



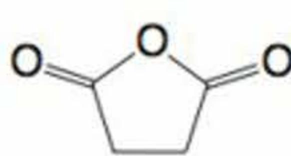
Pentanoato de isopentila
(usado no aroma artificial de maçã)

17.2F Anidridos de Ácidos Carboxílicos

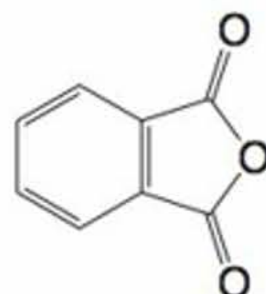
A maioria dos anidridos recebe seus nomes substituindo-se a palavra **ácido** do nome do ácido carboxílico pela palavra **anidrido**:



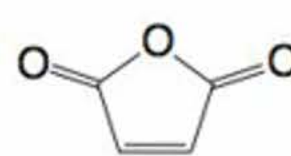
Anidrido acético
(anidrido etanoico)
pf −73 °C



Anidrido succínico
pf 121 °C



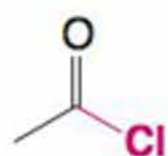
Anidrido ftálico
pf 131 °C



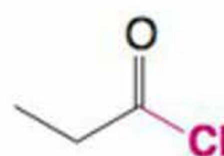
Anidrido maleico
pf 53 °C

17.2G Cloretos de Acila

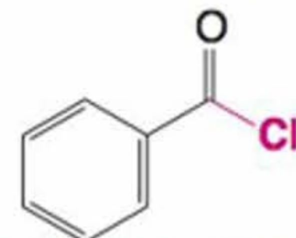
Os cloretos de acila são também chamados de **cloretos de ácido**. Eles são denominados trocando-se a palavra **ácido** e a terminação **-oico** do nome do ácido pela palavra **cloreto** seguida da preposição **de** e pela terminação **oíla**, respectivamente. Eis alguns exemplos:



Cloreto de acetila
(cloreto de etanoíla)
pf −112°C; peb 51°C



Cloreto de propanoíla
pf −94°C; peb 80°C



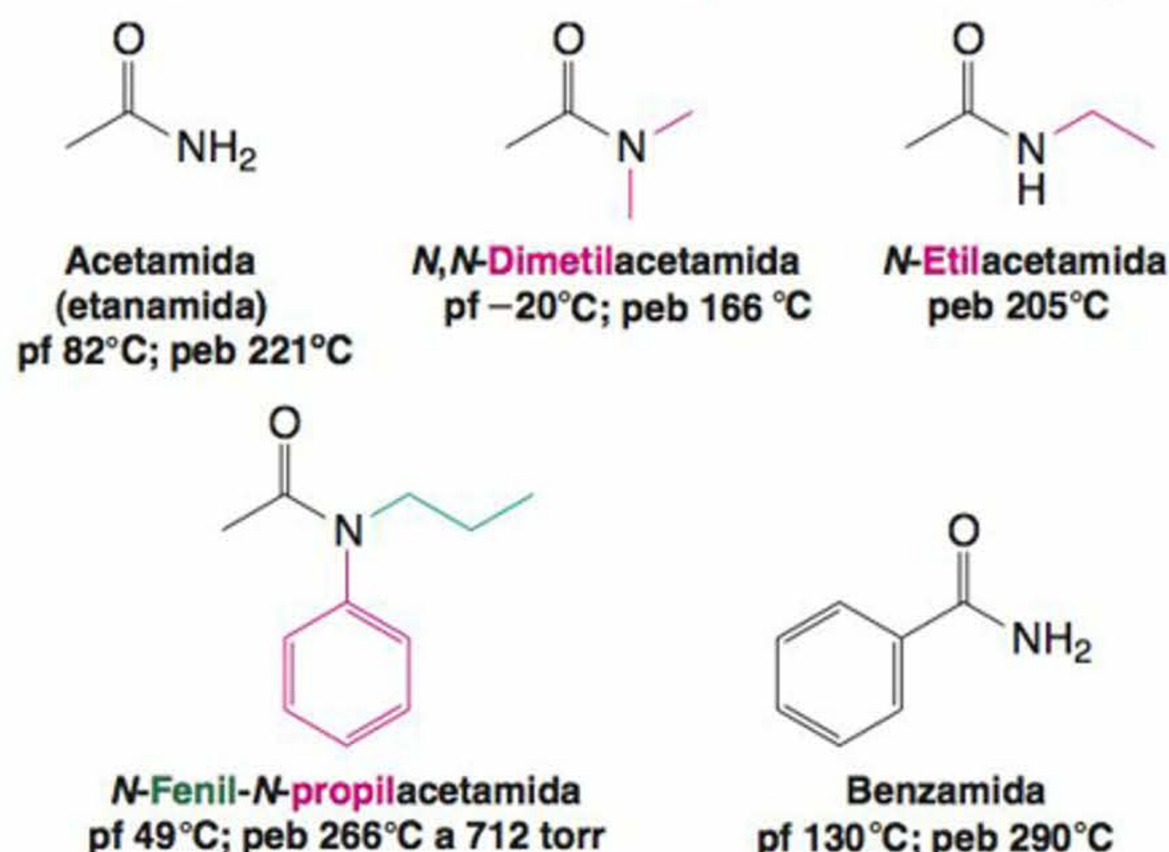
Cloreto de benzoíla
pf −1°C; peb 197°C

Os cloretos de acila e os anidridos de ácidos carboxílicos têm pontos de ebulição na mesma faixa dos ésteres de massas moleculares semelhantes.

17.2H Amidas

As amidas que não têm substituintes no nitrogênio são denominadas retirando-se a palavra **ácido** e trocando-se a terminação **-ico** do nome vulgar (ou *–oico* do nome sistemático) pela terminação **-amida**. Os grupos alquila ligados ao átomo de nitrogênio das amidas são denominados

substituintes, e o nome do substituinte é precedido por *N*- ou *N,N*-. Eis alguns exemplos:

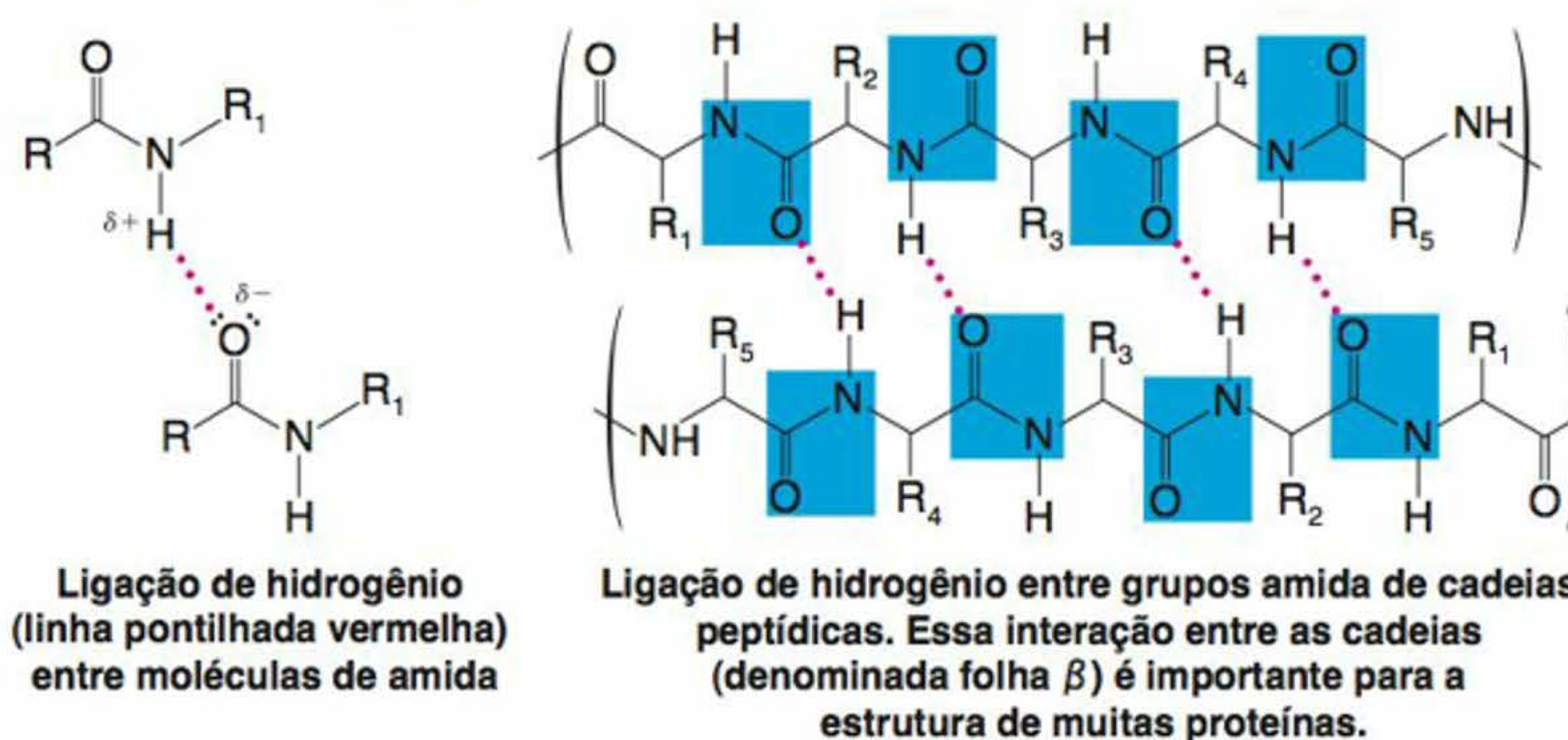


- As amidas com átomos de nitrogênio ligados a um ou dois átomos de hidrogênio são capazes de formar ligações de hidrogênio fortes entre si.

Tais amidas têm pontos de fusão e de ebulição elevados. Por outro lado, moléculas de amidas *N,N*-dissubstituídas não podem formar ligações de hidrogênio fortes entre si, e elas têm pontos de fusão e de ebulição mais baixos. Os dados de pontos de fusão e de ebulição fornecidos nos exemplos anteriores ilustram esta tendência.

- A ligação de hidrogênio entre os grupos amida tem papel primordial na maneira pela qual as proteínas e os peptídeos se curvam para atingir sua forma espacial (Capítulo 24).

As proteínas e os peptídeos (proteínas curtas) são polímeros de aminoácidos unidos através de grupos amida. Uma característica comum à estrutura de muitas proteínas é a folha β, mostrada a seguir:

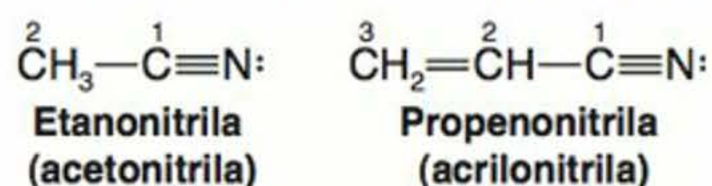


Ligação de hidrogênio (linha pontilhada vermelha) entre moléculas de amida

Ligação de hidrogênio entre grupos amida de cadeias peptídicas. Essa interação entre as cadeias (denominada folha β) é importante para a estrutura de muitas proteínas.

17.2I Nitrilas

Os ácidos carboxílicos podem ser convertidos a nitrilas e vice-versa. Na nomenclatura substitutiva IUPAC, as nitrilas acíclicas são denominadas adicionando-se o sufixo *-nitrila* ao nome do hidrocarboneto correspondente. Ao átomo de carbono do grupo $-C\equiv N$ é atribuído o número 1. Exemplos adicionais de nitrilas foram apresentados na Seção 2.11 com outros grupos funcionais de moléculas orgânicas. O nome acetonitrila é um nome vulgar aceitável para CH_3CN, e acrilonitrila é um nome vulgar aceitável para $CH_2{=}CHCN$:



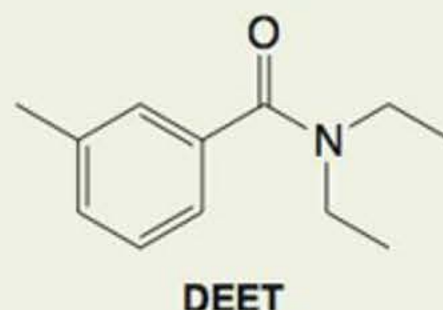
Etanonitrila (acetonitrila)

Propenonitrila (acrilonitrila)

Problema Resolvido 17.4

A *N,N*-dietil-3-metilbenzamida (também chamada de *N,N*-dietil-*m*-toluamida ou DEET) é usada em muitos repelentes de insetos. Escreva sua estrutura.

RESPOSTA



Problema de Revisão 17.4

Escreva as fórmulas estruturais para os seguintes compostos:

(a) Propanoato de metila
(b) *p*-Nitrobenzoato de etila
(c) Malonato de dimetila
(d) *N,N*-Dimetilbenzamida
(e) Pentanonitrila
(f) Ftalato de dimetila
(g) Maleato de dipropila
(h) *N,N*-Dimetilformamida
(i) Brometo de 2-bromopropanoíla
(j) Succinato de dietila

17.2J Propriedades Espectroscópicas dos Compostos de Acila

Dica Útil
A espectroscopia no infravermelho é útil para classificar os compostos de acila.

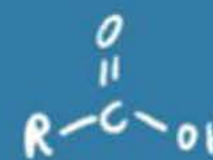
Espectros no IV A espectroscopia no infravermelho é de considerável importância na identificação de ácidos carboxílicos e seus derivados. A banda de estiramento do grupo C═O é uma das mais proeminentes em seus espectros no IV uma vez que ela é sempre uma banda forte. A Figura 17.2 fornece a localização desta banda para a maioria dos compostos de acila.

- A banda de estiramento do grupo C═O aparece em diferentes frequências para ácidos, ésteres e amidas, e sua localização precisa é frequentemente útil na determinação da estrutura.

Grupo Funcional	Faixa Aproximada de Frequência (cm^{-1})	Notas do gráfico (1840–1600 cm^{-1})
Cloreto de ácido	1815–1785 1800–1770 (conj.)	*
Anidrido de ácido	1820–1750 1775–1720 (conj.)	(Duas absorções C═O)
Éster/lactona	1750–1735 1730–1715 (conj.)	Também C—O (1300–1000) nenhuma banda de absorção O—H
Ácido carboxílico	~1760 ou 1720–1705 1710–1680 (conj.)	(monômero) (dímero) Também C—O (1315–1280) e O—H (~3300, larga)
Aldeído	1740–1720 1710–1685 (conj.)	Também C—H (2830–2695)
Cetona	1720–1710 1685–1665 (conj.)	
Amida/lactama	1700–1620	(sólido) (solução)
Sal carboxilato	1650–1550	(Duas absorções C═O)

*As barras laranjas representam faixas de absorção para espécies conjugadas.

Figura 17.2 Frequências aproximadas de absorção no IV do grupo carbonila. (Faixas de frequência baseadas em Silverstein and Webster, reproduzido com permissão de John Wiley & Sons, Inc. de Silverstein, R. e Webster, F. X., *Spectrometric Identification of Organic Compounds, Sixth Edition*. Copyright 1998.)



- A conjugação e a presença de grupos doadores de elétrons ligados à carbonila deslocam a absorção do C═O para frequências mais baixas.
- Os grupos retiradores de elétrons ligados à carbonila deslocam a absorção do C═O para frequências mais elevadas.
- Os grupos hidroxila dos ácidos carboxílicos também dão origem a um pico largo na região de 2500–3100 cm^{-1}, proveniente das vibrações de estiramento O—H.
- As vibrações de estiramento N—H de amidas absorvem entre 3140 e 3500 cm^{-1}.

A presença ou ausência de uma absorção O—H ou N—H pode ser um indício importante para saber que grupo funcional carbonílico está presente em um composto desconhecido.

A Fig. 17.3 mostra um espectro do ácido propanoico com anotações. As nitrilas mostram uma banda de absorção no infravermelho intensa e característica, próxima a 2250 cm^{-1}, oriunda do estiramento da ligação tripla carbono–nitrogênio.

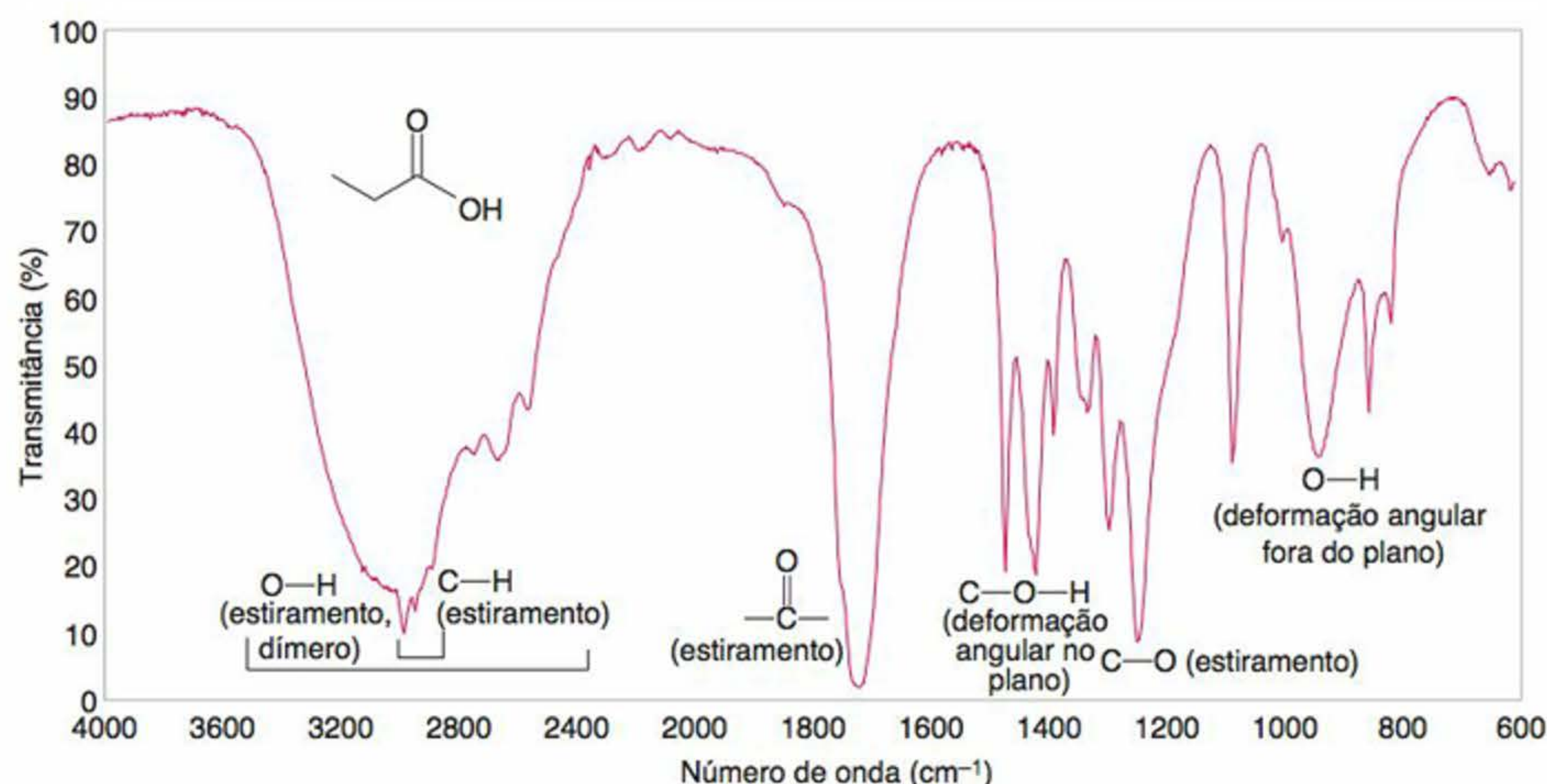


Figura 17.3 Espectro no infravermelho do ácido propanoico.

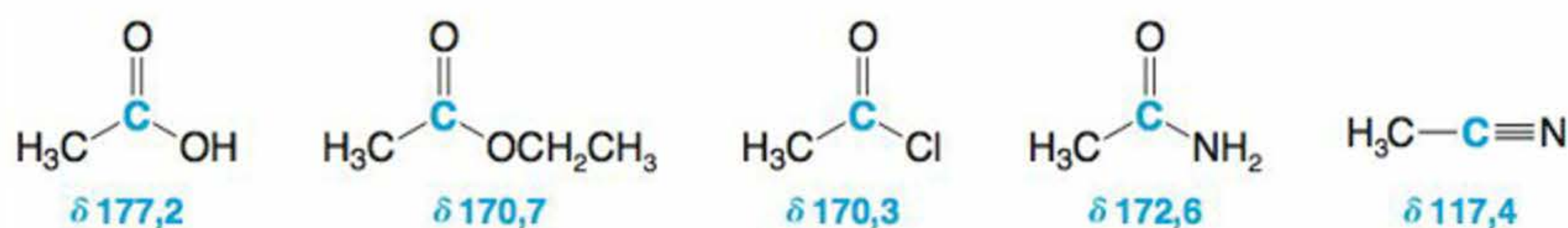
Espectros de RMN de ^1H

- Os prótons ácidos dos ácidos carboxílicos são altamente desblindados e absorvem em campo muito baixo na região de δ 10–12.
- Os prótons do carbono α dos ácidos carboxílicos absorvem na região de δ 2,0–2,5.

A Fig. 17.4 fornece um espectro com comentários de RMN de ^1H de um éster, o propanoato de metila; ele mostra o padrão normal de desdobramento (quarteto e tripleto) de um grupo etila e, como esperaríamos, ele mostra um grupo metila não desdobrado.

Espectros de RMN de ^{13}C

- O carbono da carbonila dos ácidos carboxílicos e seus derivados aparece em campo muito baixo na região de δ 160–180 (veja os exemplos a seguir), mas essa faixa é menor que a observada para aldeídos e cetonas (δ 180–220).
- O carbono da nitrila não é deslocado para campo tão baixo e absorve na região de δ 115–120.



Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C para o átomo de carbono da carbonila ou da nitrila

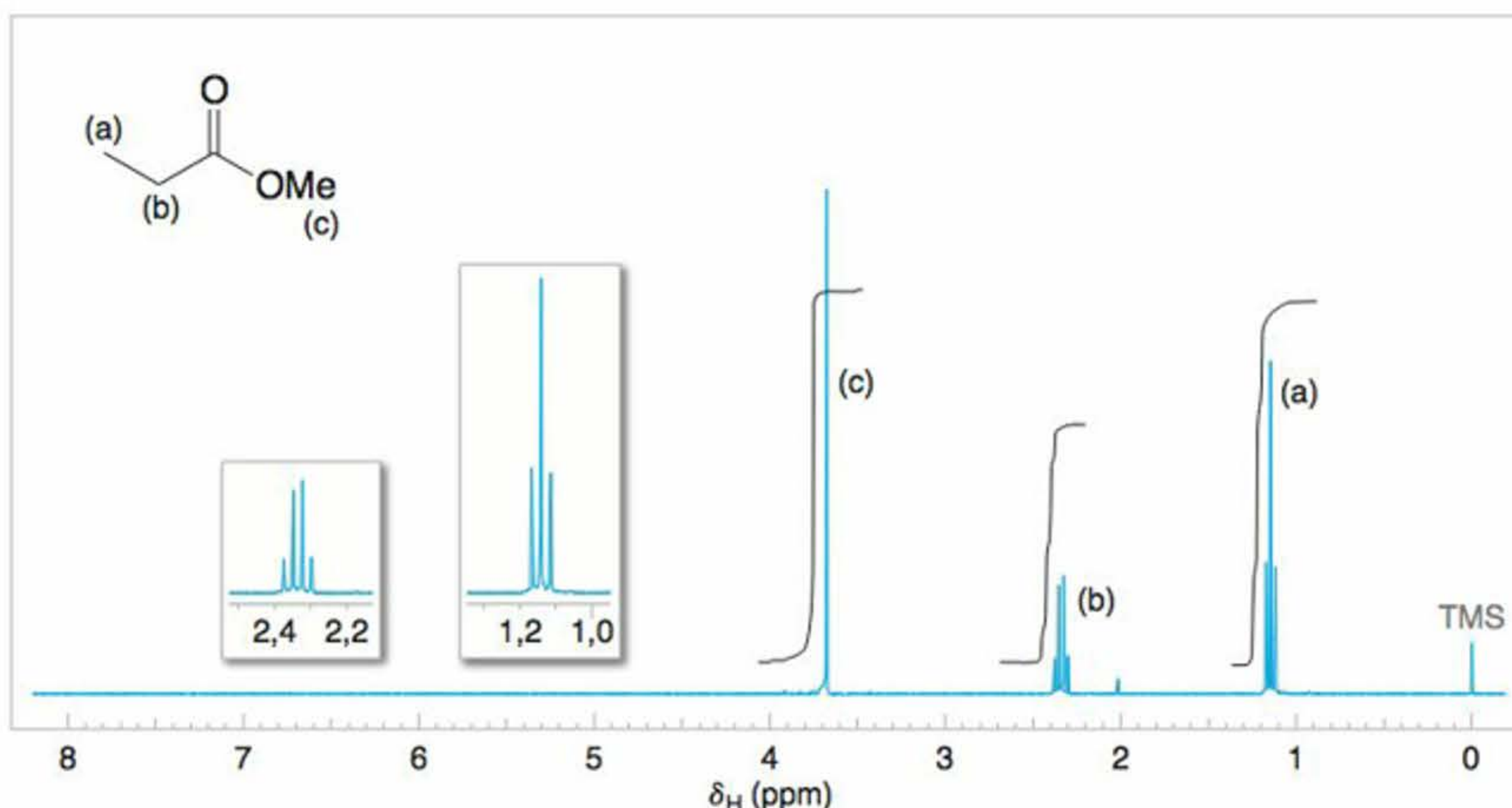
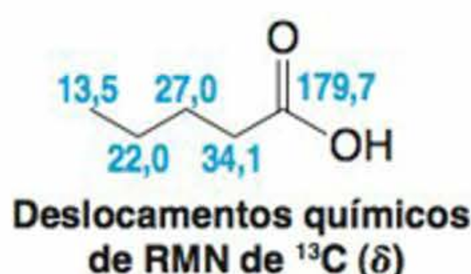


Figura 17.4 Espectro de RMN de ^{1}H de 300 MHz do propanoato de metila. As expansões dos sinais são mostradas nos gráficos inseridos.

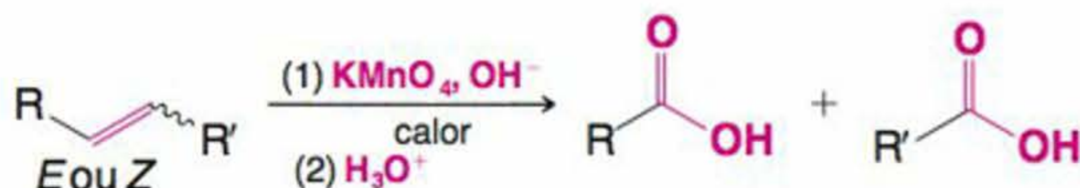
Os átomos de carbono dos grupos alquila dos ácidos carboxílicos e seus derivados têm deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C em campo muito mais alto. Os deslocamentos químicos para cada carbono do ácido pentanoico são os seguintes:



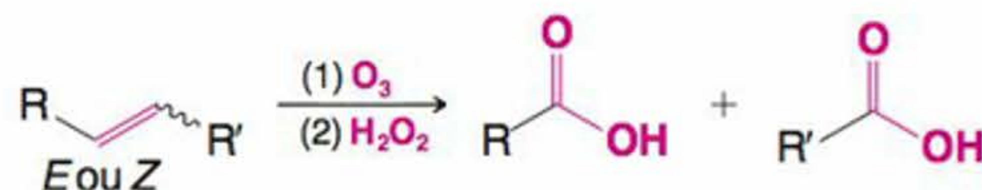
17.3 *Preparação de Ácidos Carboxílicos*

A maioria dos métodos para a preparação de ácidos carboxílicos foi apresentada anteriormente:

1. **Oxidação de alquenos.** Aprendemos na Seção 8.17A que os alquenos podem ser oxidados a ácidos carboxílicos com solução alcalina de $KMnO_4$ a quente:

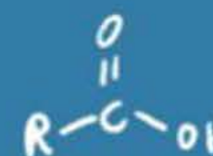


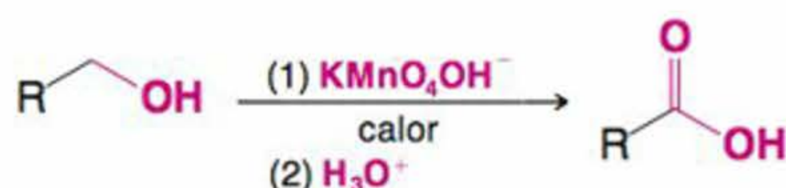
Alternativamente, os ozonetos (Seção 8.17B) podem ser submetidos a condições oxidativas, com produção de ácidos carboxílicos:

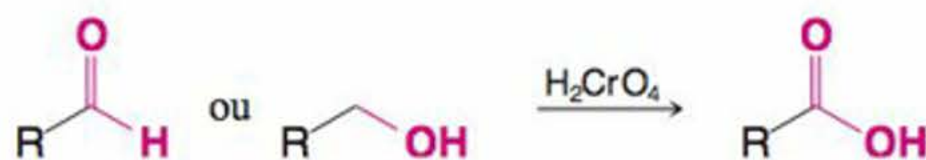


2. **Oxidação de aldeídos e álcoois primários.** Os aldeídos podem ser oxidados a ácidos carboxílicos com agentes oxidantes moderados tais como $Ag(NH_3)_2^+OH^-$ (Seção 16.12B). Os álcoois primários podem ser oxidados com $KMnO_4$. Os aldeídos e álcoois primários são oxidados a ácidos carboxílicos com ácido crômico (H_2CrO_4) em solução aquosa de acetona (a oxidação de Jones; Seção 12.4C).

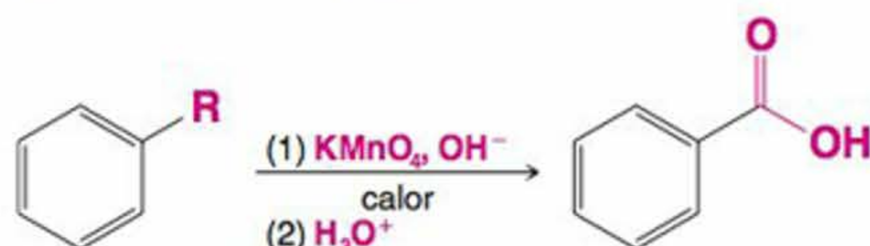




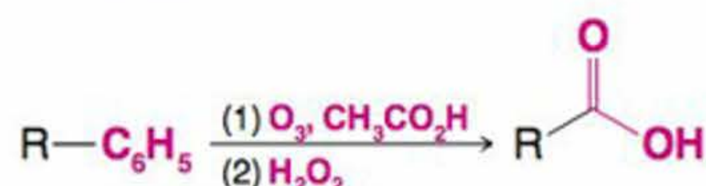




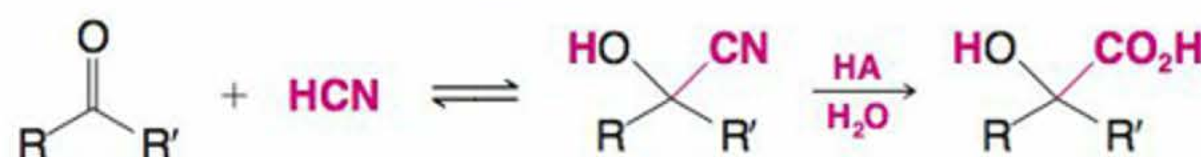
3. **Oxidação de alquilbenzenos.** Os grupos alquila primários e secundários (mas não os grupos terciários) diretamente ligados a um anel benzênico são oxidados pelo $KMnO_4$ formando o grupamento $—CO_2H$ (Seção 15.13C):



4. **Oxidação do anel benzênico.** O anel benzênico de um alquilbenzeno pode ser convertido em um grupo carboxila através da ozonólise, seguida de tratamento com peróxido de hidrogênio (Seção 15.13D):

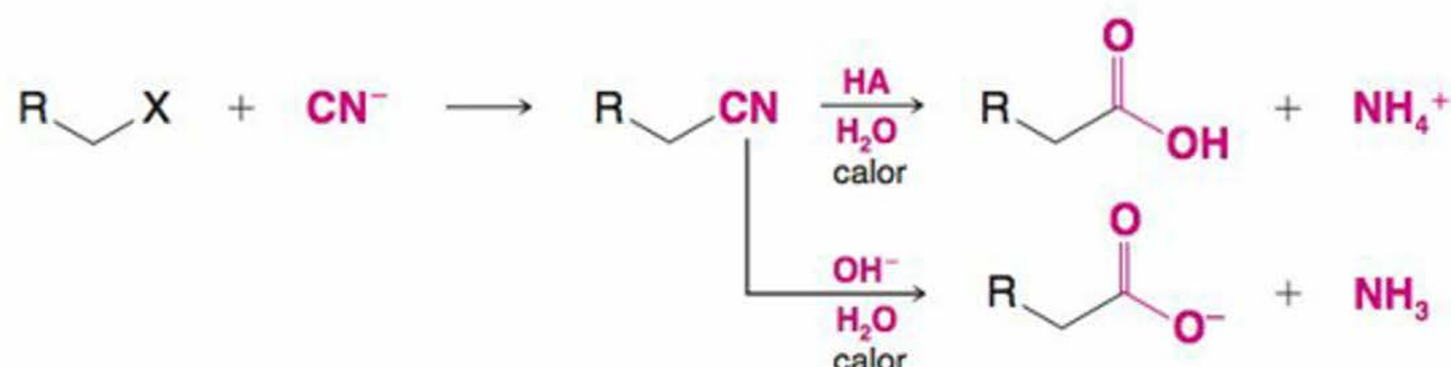


5. **Hidrólise de cianoidrinas e outras nitrilas.** Vimos na Seção 16.9 que aldeídos e cetonas podem ser convertidos em **cianoidrinas**, e que essas podem ser hidrolisadas a α-hidroxiácidos. Na hidrólise do grupo —CN, ele é convertido a $—CO_2H$. O mecanismo da hidrólise de nitrilas é abordado na Seção 17.8H:

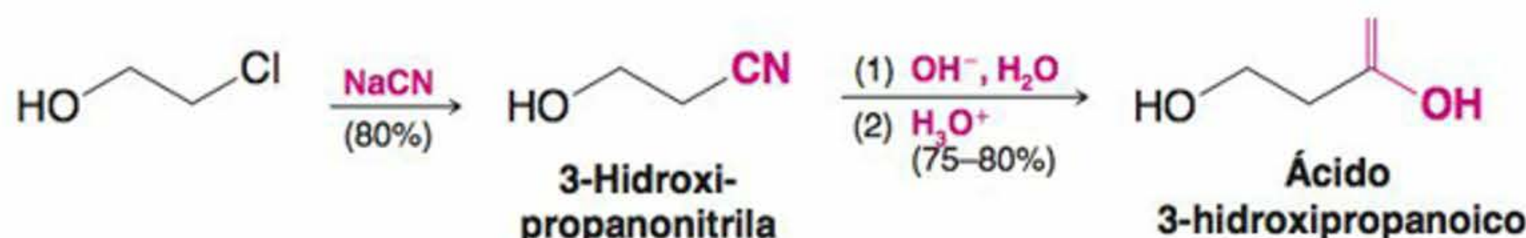


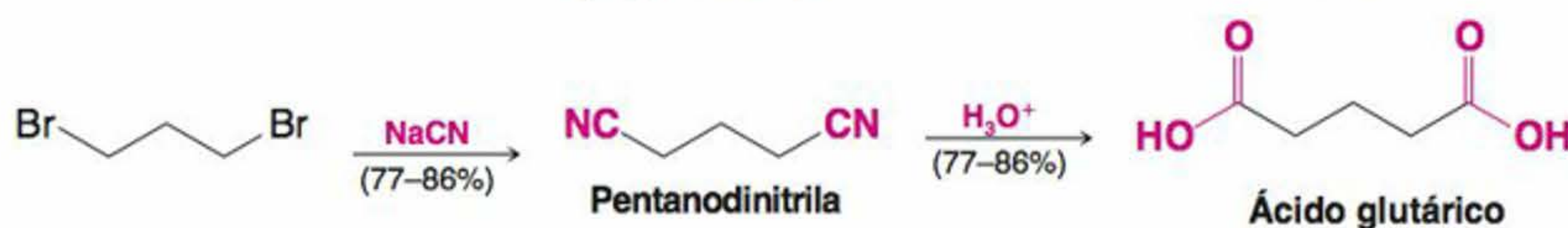
As nitrilas também podem ser preparadas através de reações de substituição nucleofílica de haletos de alquila com cianeto de sódio. A hidrólise da nitrila produz um ácido carboxílico *com uma cadeia contendo um átomo de carbono a mais* do que o haleto de alquila original:

Reação Geral



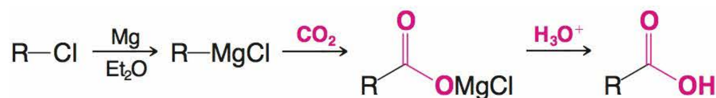
Exemplos Específicos



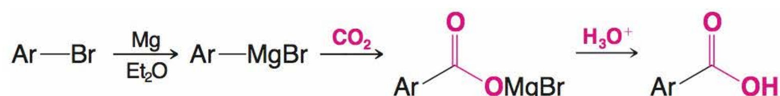


Este método sintético geralmente é limitado ao emprego de *haletos de alquila primários*. O íon cianeto é uma base relativamente forte, e a utilização de haletos de alquila secundários ou terciários leva basicamente a um alqueno (através de uma eliminação E2) em vez de uma nitrila (por meio de uma substituição S_N2). Os haletos de arila (exceto aqueles com grupos nitro em posição orto e para) não reagem com cianeto de sódio.

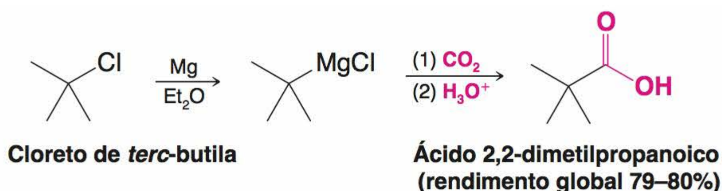
6. **Carbonatação de reagentes de Grignard.** Os reagentes de Grignard reagem com dióxido de carbono para produzir carboxilatos de magnésio. A acidificação produz ácidos carboxílicos:

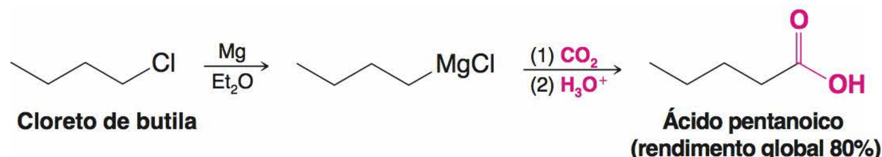


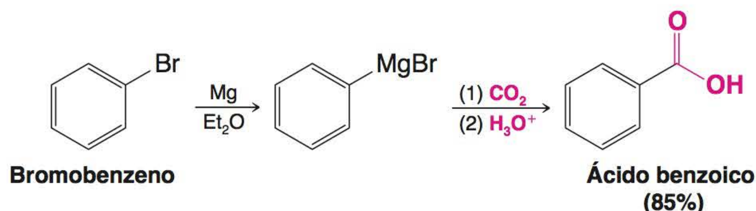
ou



Esta síntese de ácidos carboxílicos é aplicável a haletos primários, secundários, terciários, de alila, de benzila e de arila, desde que eles não tenham grupos incompatíveis com uma reação de Grignard (veja a Seção 12.8B):



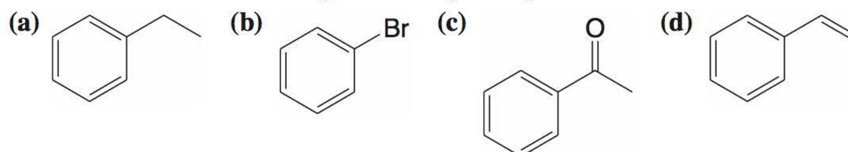




Problema de Revisão 17.5

Mostre como cada um dos seguintes compostos pode ser convertido a ácido benzoico:

(a) **(b)** **(c)** **(d)**

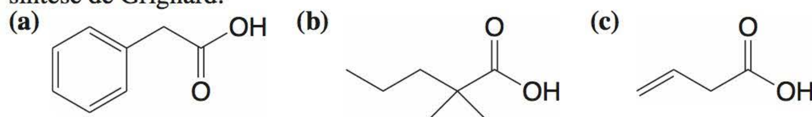


(e) Álcool benzílico **(f)** Benzaldeído

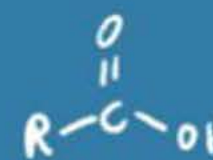
Problema de Revisão 17.6

Mostre como você prepararia cada um dos seguintes ácidos carboxílicos através de uma síntese de Grignard:

(a) **(b)** **(c)**

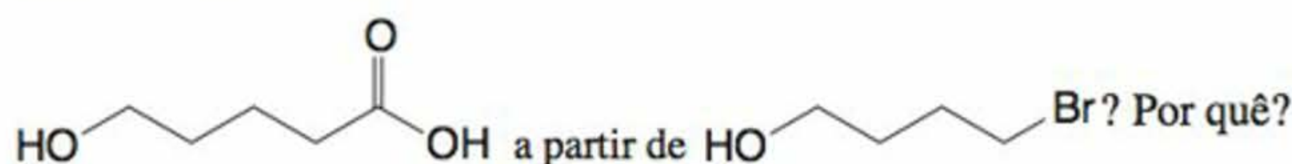


(d) Ácido 4-metilbenzoico **(e)** Ácido hexanoico



Problema de Revisão 17.7

(a) Quais dos ácidos carboxílicos no Problema de Revisão 17.6 poderiam também ser preparados através de uma síntese de nitrila? **(b)** Qual síntese, de Grignard ou de nitrila, você escolheria para preparar o ácido?



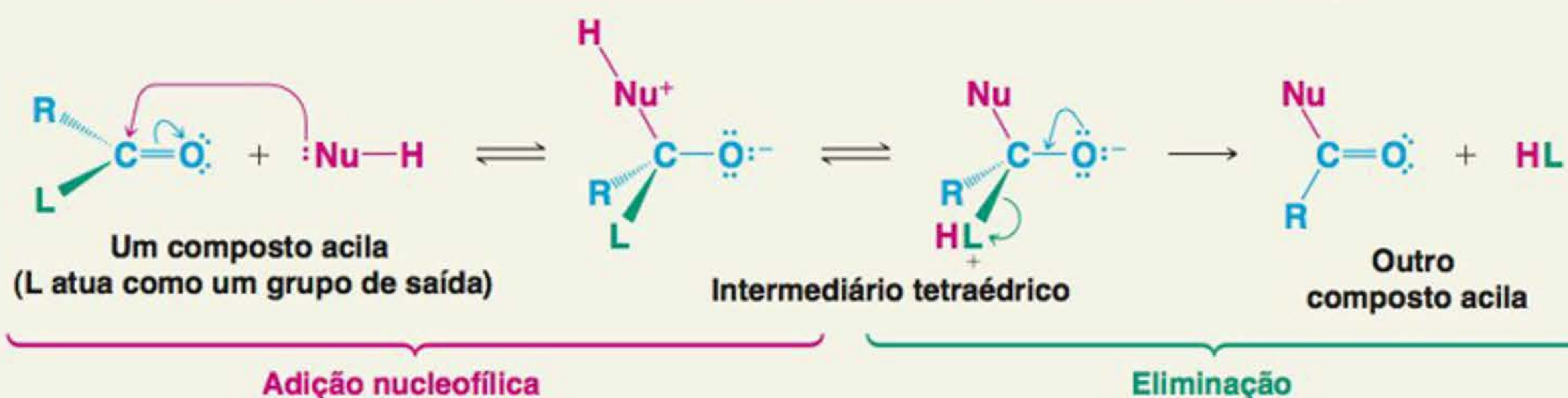
17.4 *Substituição no Carbono Acílico: Adição Nucleofílica–Eliminação no Carbono Acílico*

As reações de ácidos carboxílicos e seus derivados são caracterizadas por uma **adição nucleofílica–eliminação** em seus átomos de carbono acílico (carbonílico). O resultado é uma substituição no carbono acílico. A chave para esse mecanismo é a formação de um **intermediário tetraédrico** que retorna a um grupo carbonila após a eliminação de um grupo de saída. Encontraremos muitas reações deste tipo geral, como mostrado no boxe visto a seguir.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Substituição de Acila através de Adição Nucleofílica–Eliminação



Dica Útil

Se você mantiver em mente o mecanismo geral de transferência de acila, você perceberá o elo comum entre as reações deste capítulo.

Muitas reações como essa ocorrem nos organismos vivos, e os bioquímicos as chamam de **reações de transferência de acila**. A acetil-coenzima A, abordada no Tópico Especial E, geralmente atua como um agente de transferência de acila bioquímico. As reações de substituição de acila são também de extrema importância na indústria, como descrito na abertura deste capítulo e no Tópico Especial C.

- A etapa inicial em uma reação de substituição de acila é a adição nucleofílica no átomo de carbono da carbonila. Essa etapa é facilitada pela abertura estérica relativa do átomo de carbono da carbonila e pela capacidade do átomo de oxigênio da carbonila de acomodar um par de elétrons da ligação dupla carbono–oxigênio.
- Na segunda etapa, o intermediário tetraédrico elimina um grupo de saída (**L** no mecanismo anterior); essa **eliminação** leva à regeneração da ligação dupla carbono-oxigênio e a um produto de substituição.

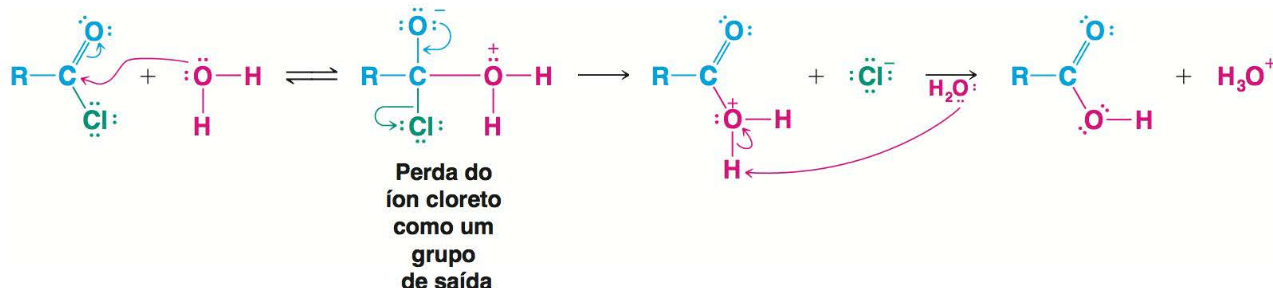
O processo global, portanto, é uma **substituição de acila** através de um mecanismo de **adição nucleofílica–eliminação**.

Os compostos de acila reagem dessa forma porque todos eles têm bons grupos de saída, ou razoavelmente bons (ou eles podem ser protonados para formar bons grupos de saída) ligados ao átomo de carbono da carbonila.

- Uma substituição de acila requer um grupo de saída no carbono da carbonila.

Por exemplo, um cloreto de acila geralmente reage através da perda de um *íon cloreto*— uma base muito fraca e, por isso, um bom grupo de saída. A reação de um cloreto de acila com a água é um exemplo.

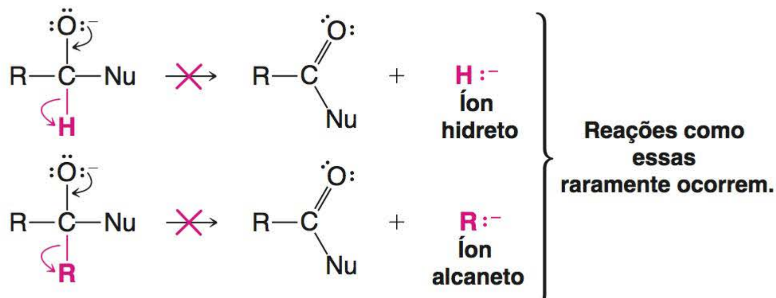
Exemplo Específico



Um anidrido de ácido geralmente reage através da perda de *um ânion carboxilato* ou uma molécula de um *ácido carboxílico*—ambos são bases fracas e bons grupos de saída.

Como veremos mais adiante, os ésteres geralmente sofrem adição nucleofílica–eliminação através da perda de uma molécula de *um álcool* (Seção 17.7B), os ácidos reagem através da perda de uma molécula de *água* (Seção 17.7A) e as amidas reagem através da perda de uma molécula de *amônia* ou de uma *amina* (Seção 17.8F). Todas as moléculas perdidas nessas reações são bases fracas e são grupos de saída razoavelmente bons.

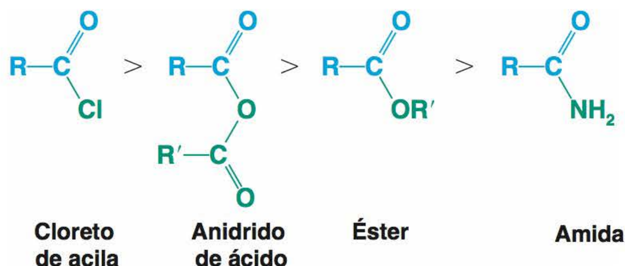
Para que um aldeído ou cetona reaja através de uma adição nucleofílica–eliminação, o intermediário tetraédrico precisa eliminar um íon hidreto (H:⁻) ou um íon alcaneto (R:⁻). Ambos são *bases muito fortes* e, consequentemente, são *grupos de saída muito ruins*:



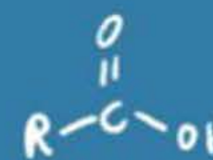
[A reação de halofórmio (Seção 18.3C) é um dos raros casos nos quais um ânion alcaneto pode atuar como um grupo de saída, mas apenas porque, como veremos, esse grupo de saída é um ânion trialometila fracamente básico.]

17.4A Reatividade Relativa de Compostos de Acila

Dos derivados de ácido que estudamos neste capítulo, os cloretos de acila são os mais reativos frente à adição nucleofílica–eliminação, e as amidas são as menos reativas. Em geral, a ordem global de reatividade é



Os grupos em verde nas estruturas anteriores podem ser relacionados ao grupo verde **L** no boxe “Um Mecanismo para a Reação” no início da Seção 17.4.



- A ordem geral de reatividade dos derivados de ácidos pode ser explicada levando-se em conta a basicidade dos grupos de saída.

Quando os cloretos de acila reagem, o grupo de saída é um *íon cloreto*. Quando os anidridos de ácidos reagem, o grupo de saída é um ácido carboxílico ou um íon carboxilato. Quando os ésteres reagem, o grupo de saída é um álcool, e, quando as amidas reagem, o grupo de saída é uma amina (ou a amônia). De todas essas bases, os íons cloreto são as *bases mais fracas* e os cloretos de acila são os compostos de acila *mais reativos*. As aminas (ou a amônia) são as *bases mais fortes* e assim as amidas são os compostos de acila *menos reativos*.

17.4B Síntese de Derivados de Ácidos

À medida que começamos agora a explorar as sínteses de derivados de ácidos carboxílicos, descobriremos que, em muitos casos, um derivado de ácido pode ser sintetizado através de uma reação de adição nucleofílica–eliminação de um outro. A ordem de reatividades que apresentamos nos fornece um indício de quais sínteses são factíveis e quais não são. Em geral, ***os compostos de acila menos reativos podem ser sintetizados a partir dos mais reativos, mas o inverso é geralmente difícil e, quando é possível, requer reagentes especiais***.

- A síntese de derivados de ácido por meio de substituição de acila exige que o reagente tenha um grupo de saída no carbono acílico melhor do que o produto.

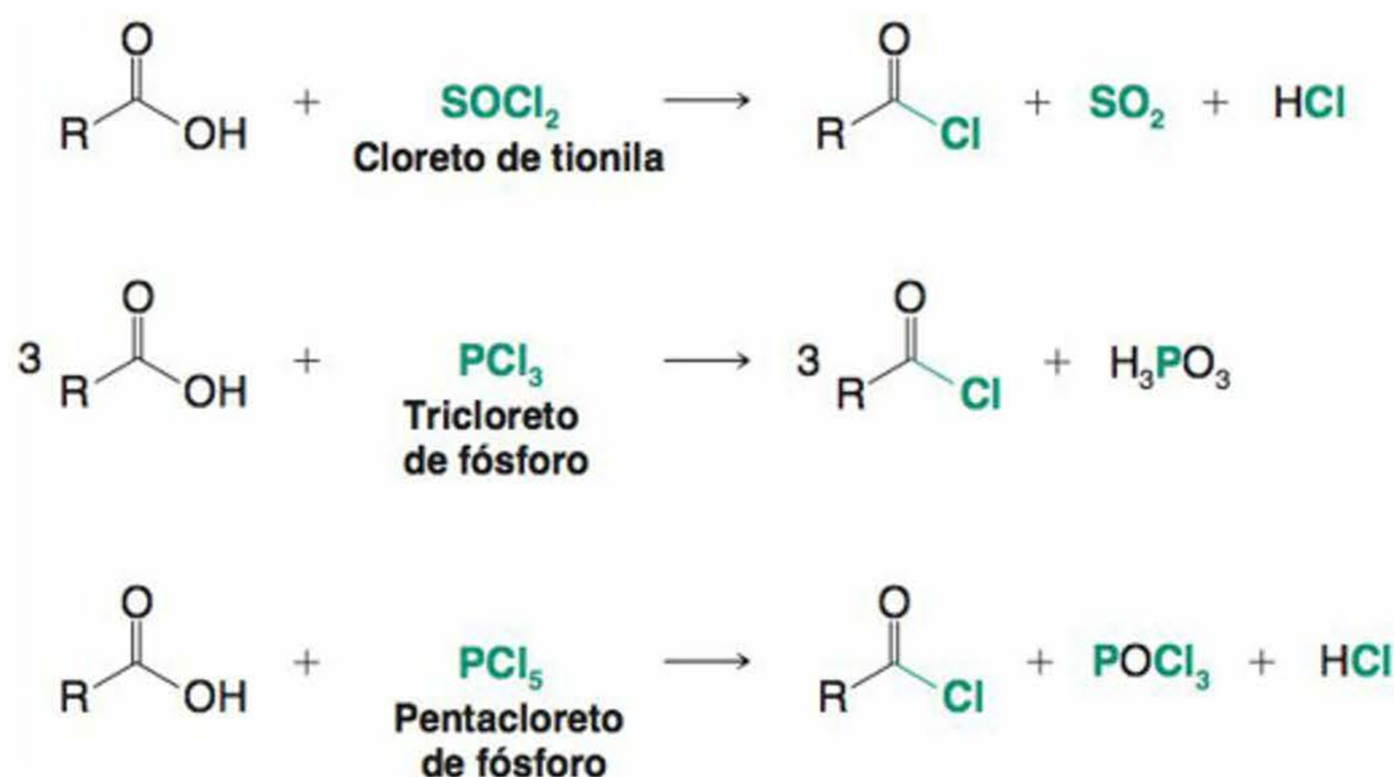
17.5 Cloretos de Acila

17.5A Síntese de Cloretos de Acila

Uma vez que os cloretos de acila são os derivados de ácido mais reativos, devemos utilizar reagentes especiais para prepará-los. Utilizamos outros cloretos de ácido, *os cloretos derivados de ácidos inorgânicos:* Utilizamos PCl_5 (um cloreto de ácido do ácido fosfórico), PCl_3 (um cloreto de ácido do ácido fosforoso) e $SOCl_2$ (um cloreto de ácido do ácido sulfuroso).

Todos esses compostos reagem com ácidos carboxílicos produzindo cloretos de acila com bom rendimento:

Reações Gerais

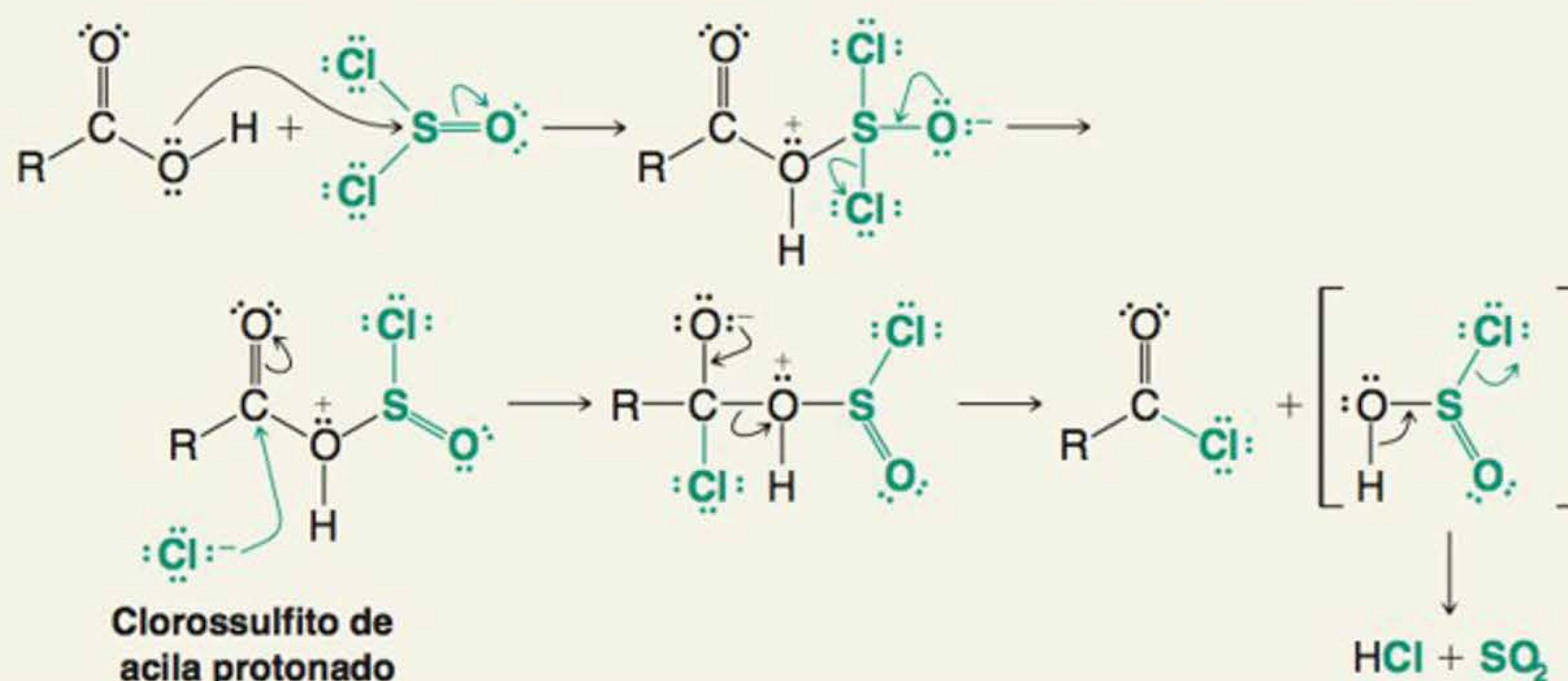


Todas essas reações envolvem adição nucleofílica–eliminação através de um íon cloreto em um intermediário altamente reativo: um clorossulfito de acila protonado, um clorofosfito de acila protonado ou um clorofosfato de acila protonado. Esses intermediários contêm grupos de saída acila até melhores do que o produto cloreto de acila. O cloreto de tionila, por exemplo, reage com um ácido carboxílico da maneira vista a seguir.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Síntese de Cloretos de Acila Utilizando Cloreto de Tionila



17.5B Reações de Cloretos de Acila

Uma vez que os cloretos de acila são os mais reativos dos derivados de acila, eles são facilmente convertidos em derivados menos reativos.

- Frequentemente a melhor rota sintética para um anidrido, um éster ou uma amida é a síntese do cloreto de acila a partir do ácido carboxílico, e então a conversão desse cloreto de acila no derivado de acila desejado.

O esquema apresentado na Fig. 17.5 ilustra como isso pode ser feito. Examinamos essas reações em detalhe nas Seções 17.6 a 17.8.

Os cloretos de acila também reagem com água e (até mais rapidamente) com solução aquosa de uma base, mas essas reações normalmente não são realizadas de propósito por-

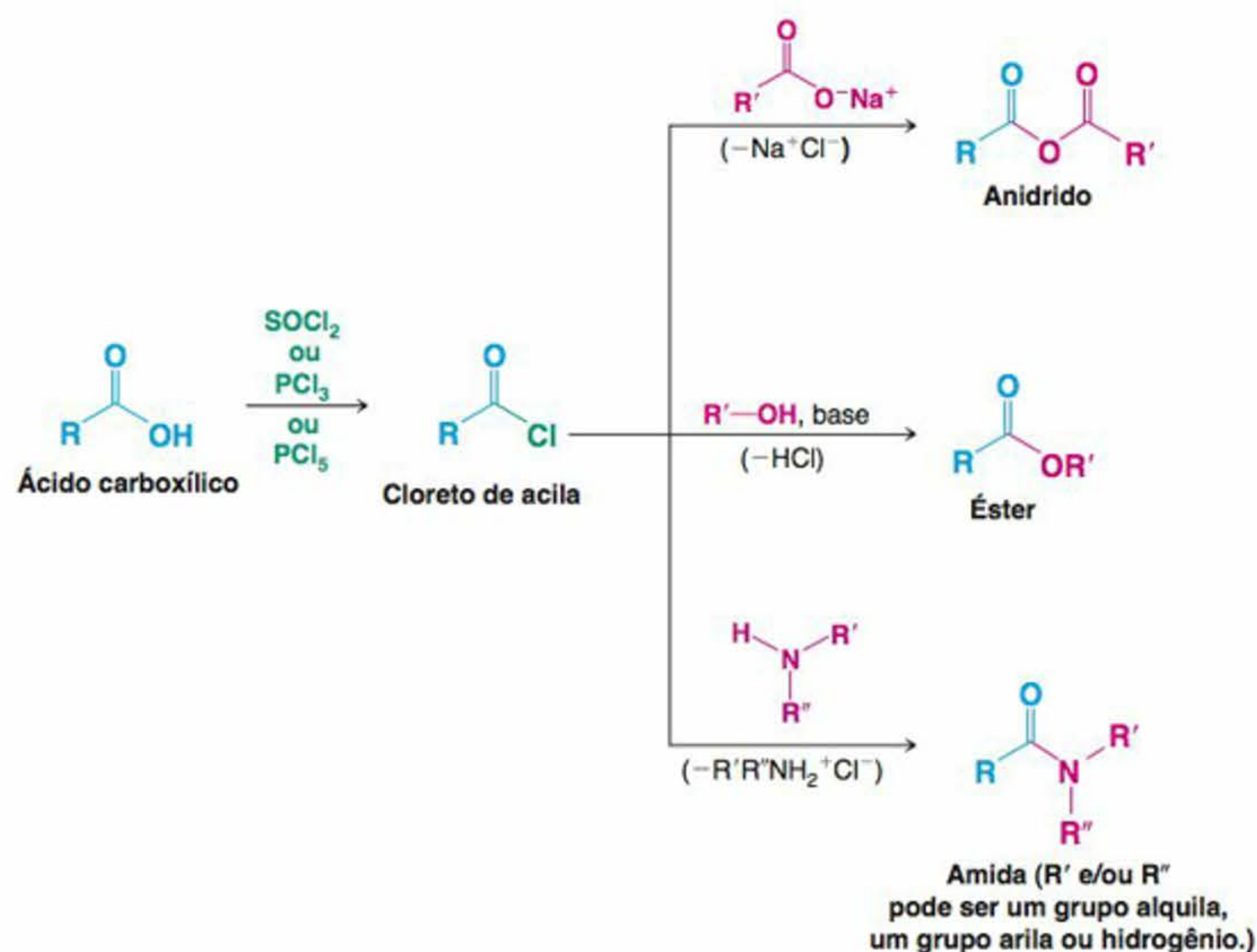


Figura 17.5 Preparação de um cloreto de acila e reações de cloretos de acila.

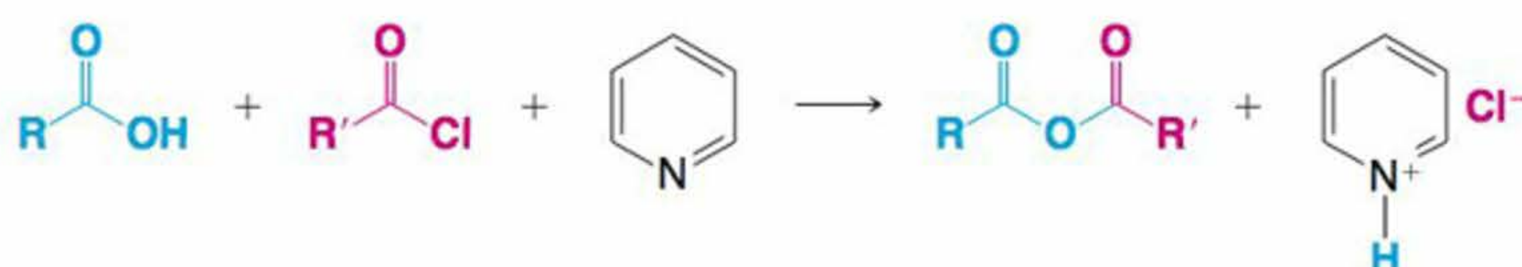
que elas destroem o versátil reagente, o cloreto de acila, regenerando o ácido carboxílico ou o seu sal:



17.6 *Anidridos de Ácidos Carboxílicos*

17.6A Síntese de Anidridos de Ácidos Carboxílicos

Os ácidos carboxílicos reagem com cloretos de acila na presença de piridina produzindo anidridos de ácidos carboxílicos. A piridina desprotona o ácido carboxílico, realçando sua nucleofilicidade.



Este método é frequentemente utilizado em laboratório para a preparação de anidridos. O método é bastante geral e pode ser utilizado para preparar anidridos mistos (R ≠ R′) ou anidridos simétricos (R = R′).

Os sais de sódio dos ácidos carboxílicos também reagem com cloretos de acila formando anidridos:

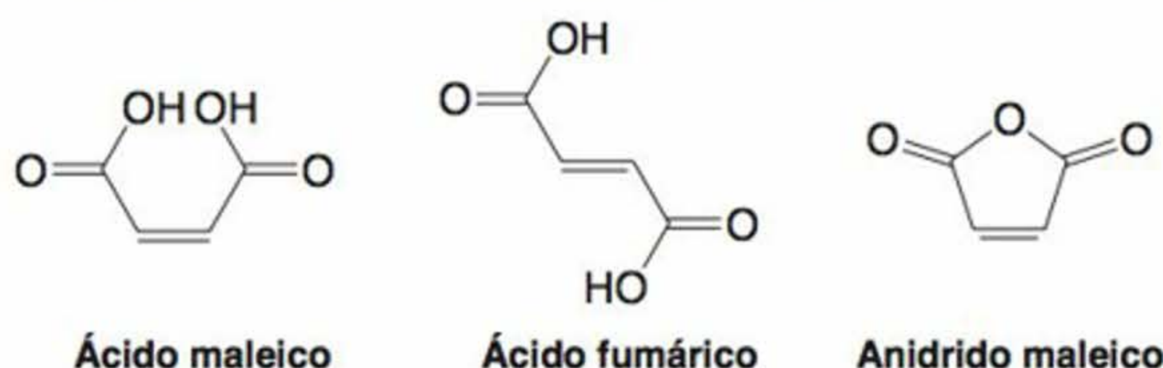


Os **anidridos cíclicos** podem algumas vezes ser preparados simplesmente aquecendo-se o ácido dicarboxílico apropriado. Entretanto, este método só funciona quando a formação do anidrido leva a um anel de cinco ou seis membros:



Problema de Revisão 17.8

Quando o ácido maleico é aquecido a 200°C, ele perde água e transforma-se no anidrido maleico. O ácido fumárico, um diasteroisômero do ácido maleico, requer uma temperatura muito mais alta para que ele se desidrate; quando isso ocorre, ele também produz o anidrido maleico. Forneça uma explicação para essas observações.



17.6B Reações de Anidridos de Ácidos Carboxílicos

Como os anidridos de ácidos carboxílicos são altamente reativos, eles podem ser utilizados para preparar ésteres e amidas (Fig. 17.6). Estudaremos estas reações em detalhe nas Seções 17.7 e 17.8.

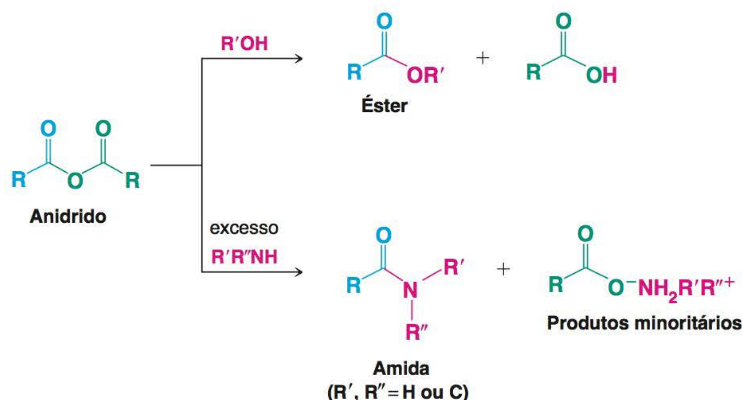
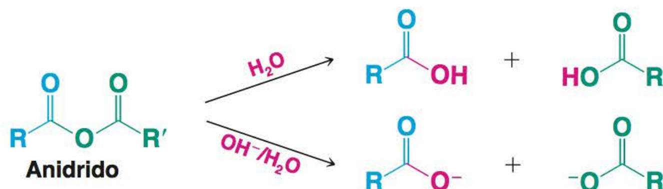


Figura 17.6 Reações de anidridos de ácidos carboxílicos.

Os anidridos de ácidos carboxílicos também sofrem hidrólise:

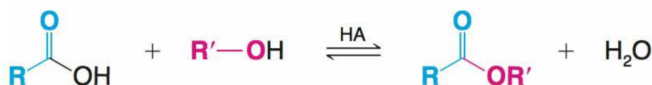


17.7 Ésteres

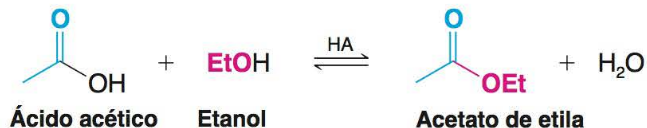
17.7A Síntese de Ésteres: Esterificação

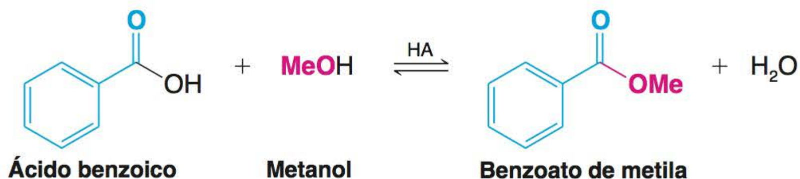
Os ácidos carboxílicos reagem com álcoois para formar ésteres através de uma reação de condensação conhecida como **esterificação**:

Reação Geral



Exemplos Específicos



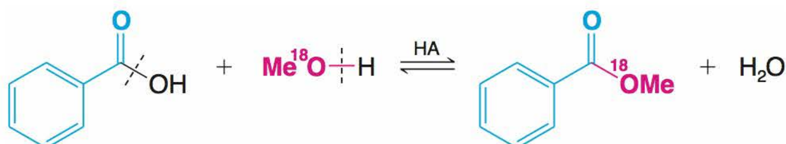


- As esterificações catalisadas por ácidos, como nesses exemplos, são chamadas de esterificações de Fischer.

As esterificações de Fischer ocorrem muito lentamente na ausência de ácidos fortes, mas elas atingem o equilíbrio em questão de poucas horas quando se deixa um ácido e um álcool em refluxo com uma pequena quantidade de ácido sulfúrico ou ácido clorídrico concentrados.

Uma vez que a posição de equilíbrio controla a quantidade de éster formada, a utilização de um excesso de ácido carboxílico ou de álcool aumenta o rendimento baseado no reagente limitante. A escolha do componente a ser usado em excesso depende de sua disponibilidade e de seu custo. O rendimento de uma reação de esterificação também pode ser aumentado através da remoção da água da mistura reacional à medida que ela é formada.

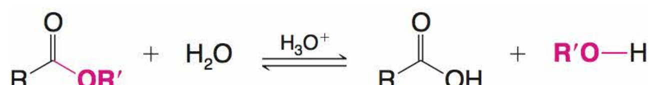
Quando o ácido benzoico reage com metanol marcado com ^{18}O, o oxigênio marcado aparece no éster. Este resultado mostra exatamente quais ligações se quebram na esterificação:



Os resultados do experimento de marcação e o fato de as esterificações serem catalisadas por ácidos são consistentes com o mecanismo visto a seguir. Esse mecanismo é típico de reações de adição nucleofílica–eliminação nos átomos de carbono acílico.

Se seguirmos as reações diretas nesse mecanismo, temos o mecanismo para a *esterificação de um ácido catalisada por ácido*. Entretanto, se seguirmos as reações inversas, teremos o mecanismo para a *hidrólise de um éster catalisada por ácido:*

Hidrólise de Éster Catalisada por Ácido

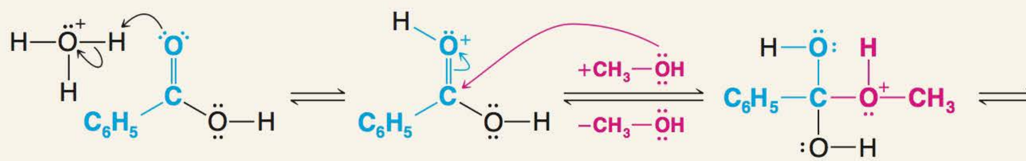


O resultado que obteremos dependerá das condições que escolhermos. Se queremos esterificar um ácido, utilizamos um excesso do álcool e, se possível, removemos a água à medida que ela é formada. Se queremos hidrolisar um éster, utilizamos um grande excesso de água, isto é, o refluxo é feito do éster com uma solução aquosa de HCl diluído ou de H_2SO_4 diluído.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

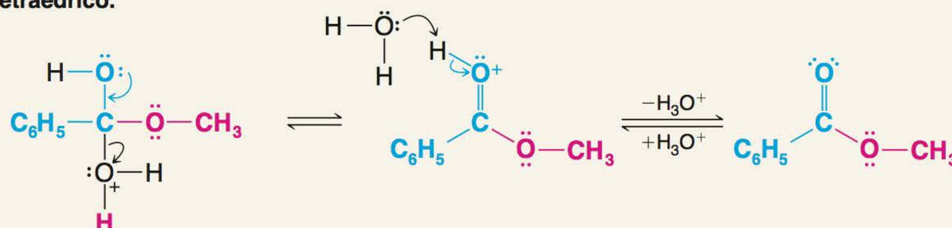
Esterificação Catalisada por Ácido



O ácido carboxílico aceita um próton do catalisador ácido forte.

O álcool ataca o grupo carbonila protonado produzindo um intermediário tetraédrico.

Perde-se um próton em um átomo de oxigênio e ganha-se em outro.



A perda de uma molécula de água produz um éster protonado.

A transferência de um próton para uma base leva ao éster.

Problema de Revisão 17.9

Onde você esperaria encontrar o oxigênio marcado se realizasse a hidrólise do benzoato de metila catalisada por ácido em água marcada com ^{18}O? Escreva um mecanismo detalhado para justificar a sua resposta.

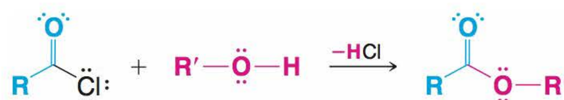
Os fatores estéricos afetam fortemente as velocidades das hidrólises de ésteres catalisadas por ácidos. Grandes grupos próximos ao local de reação, seja no componente do álcool ou no componente do ácido, diminuem marcadamente a velocidade de ambas as reações. Por exemplo, os álcoois terciários reagem tão lentamente nas esterificações catalisadas por ácido que eles acabam geralmente sofrendo reações de eliminação. No entanto, eles podem ser convertidos em ésteres de maneira segura através da utilização de cloretos de acila e anidridos das maneiras indicadas a seguir.

Ésteres a Partir de Cloretos de Acila

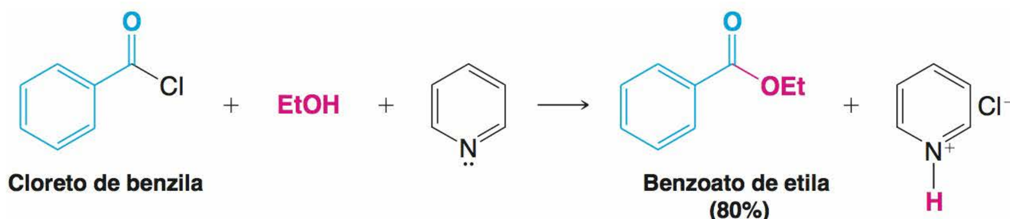
- A reação de cloretos de acila com álcoois é uma das melhores maneiras de preparar um éster.

A reação de um cloreto de acila com um álcool para produzir um éster ocorre rapidamente e não necessita de um catalisador ácido. A piridina é frequentemente adicionada à mistura reacional para reagir com o HCl que se forma. (A piridina pode também reagir com o cloreto de acila para formar um íon acilpiridínio, um intermediário ainda mais reativo frente ao nucleófilo do que o próprio cloreto de acila.)

Reação Geral



Exemplo Específico



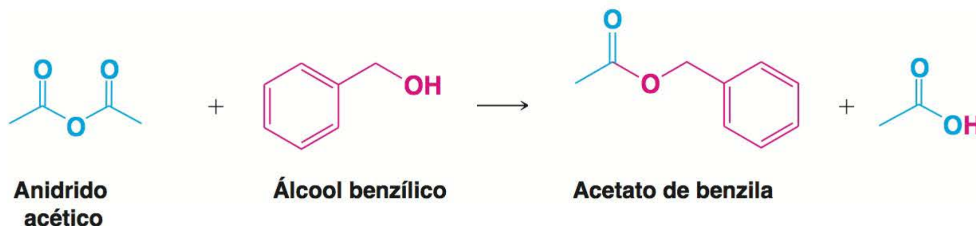
Cloretos de benzila — Benzoato de etila (80%)

Ésteres a Partir de Anidridos de Ácidos Carboxílicos Os anidridos de ácidos carboxílicos também reagem com álcoois para formar ésteres na ausência de um catalisador ácido.

Reação Geral



Exemplo Específico

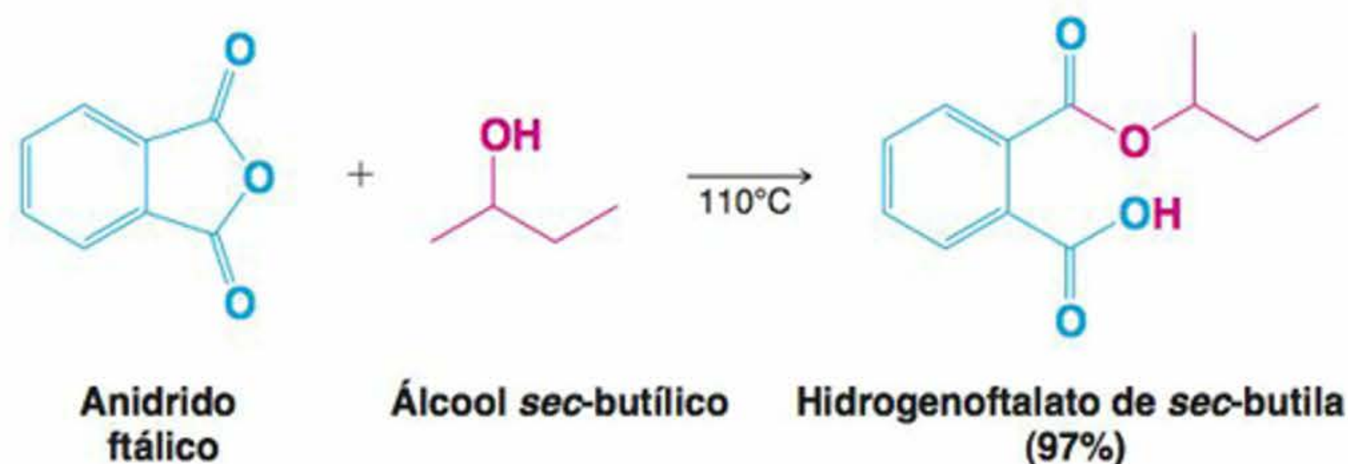


Anidrido acético — Álcool benzílico — Acetato de benzila

- A reação de um álcool com um anidrido ou um cloreto de acila é frequentemente o melhor método para sintetizar um éster. Esses reagentes evitam a utilização de

um ácido forte, necessário quando da esterificação catalisada por ácido. Um ácido forte pode causar reações paralelas dependendo da presença de outros grupos funcionais.

Os anidridos cíclicos reagem com um equivalente molar de um álcool para formar compostos que são simultaneamente *ésteres e ácidos:*

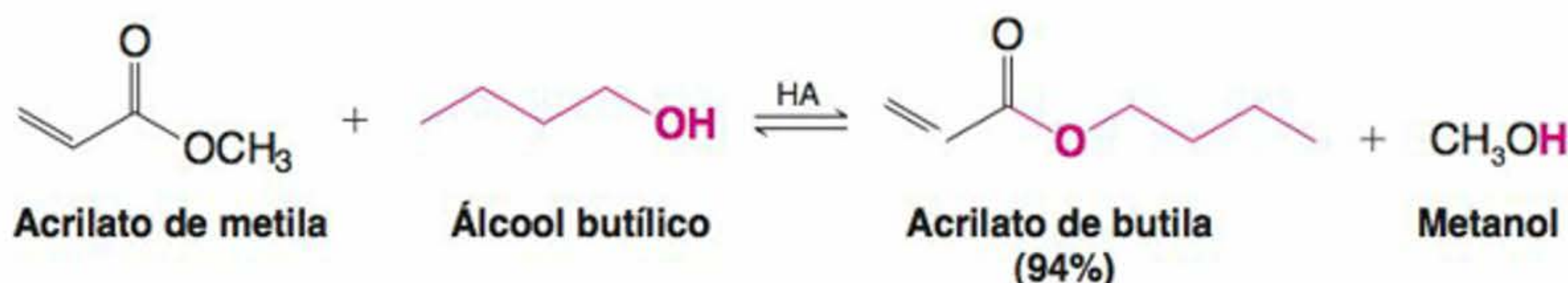


Problema de Revisão 17.10

Os ésteres também podem ser sintetizados através de **transesterificação:**



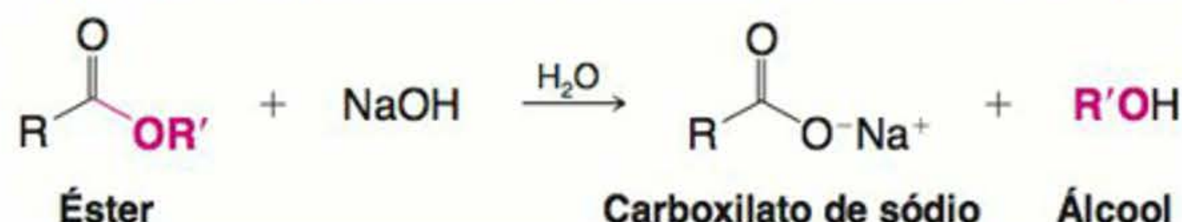
Neste procedimento, deslocamos o equilíbrio para a direita deixando que o álcool de baixo ponto de ebulição destile da mistura reacional. O mecanismo de transesterificação é similar àquele de uma esterificação catalisada por ácido (ou de uma hidrólise de éster catalisada por ácido). Escreva um mecanismo detalhado para a seguinte transesterificação:



17.7B Hidrólise de Ésteres Promovida por Base: Saponificação

- Os ésteres não apenas sofrem hidrólise ácida, como também sofrem *hidrólise promovida por base*.

A hidrólise promovida por base é algumas vezes chamada de **saponificação**, da palavra latina *sapo*, sabão (veja a Seção 23.2C). Por exemplo, o refluxo de um éster em solução aquosa de hidróxido de sódio aquoso produz um álcool e o sal de sódio do ácido:



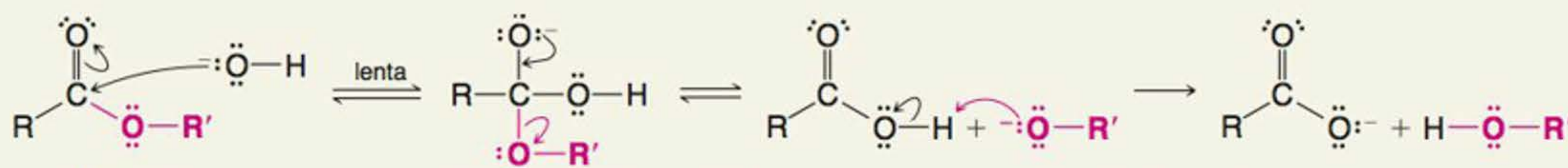
O íon carboxilato é muito pouco reativo frente à substituição nucleofílica porque ele é carregado negativamente. Por esse motivo a hidrólise de um éster promovida por uma base é uma reação essencialmente irreversível.

O mecanismo para a hidrólise de um éster promovida por base também envolve uma adição nucleofílica–eliminação no carbono acílico.

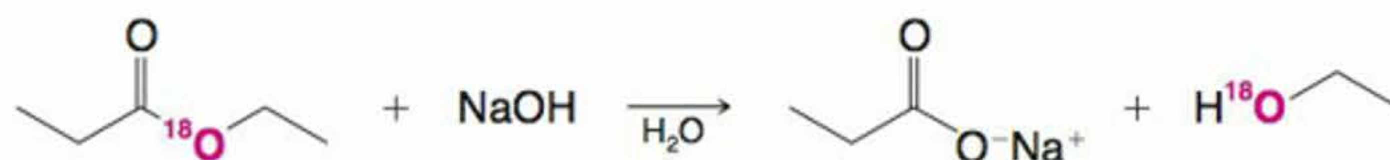


UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

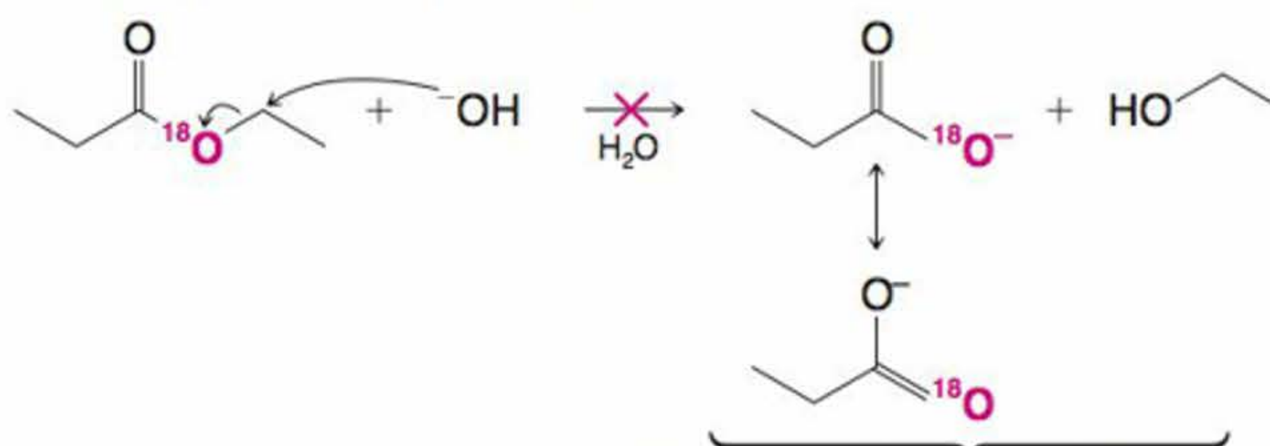
Hidrólise de um Éster Promovida por Base



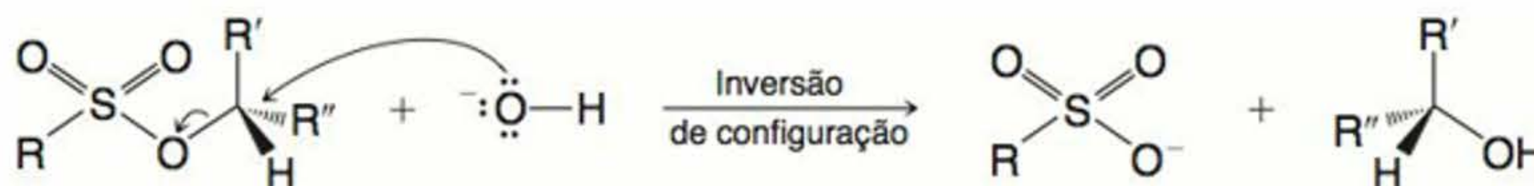
As evidências para este mecanismo provêm de estudos realizados com ésteres marcados isotopicamente. Quando o propanoato de etila marcado com ^{18}O no oxigênio do tipo éter (veja a seguir) é submetido à hidrólise com solução aquosa de NaOH, todos os ^{18}O aparecem no etanol que é produzido. Nenhum ^{18}O aparece no íon propanoato:



Este resultado de marcação é totalmente consistente com o mecanismo apresentado anteriormente (você pode assinalar as etapas e seguir o oxigênio marcado até os produtos). Se o íon hidróxido tivesse atacado o carbono alquila em vez do carbono acílico, o álcool obtido não estaria marcado. O ataque no carbono alquila quase nunca é observado. (Para uma exceção veja o Problema de Revisão 17.12.)

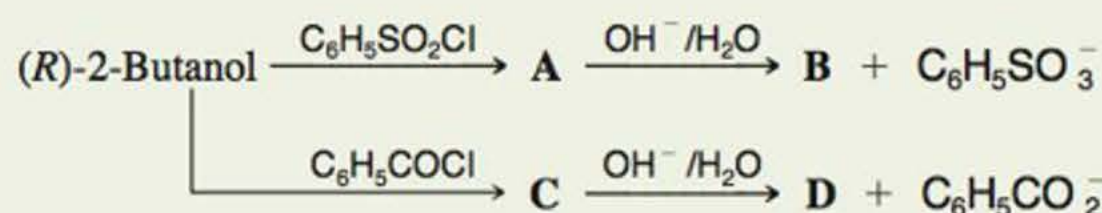


Apesar de o ataque nucleofílico no carbono alquila raramente ocorrer com ésteres de ácidos carboxílicos, ele é o modo preferencial de ataque nos ésteres de ácidos sulfônicos (por exemplo, tosilatos, mesilatos e triflatos; Seção 11.10).

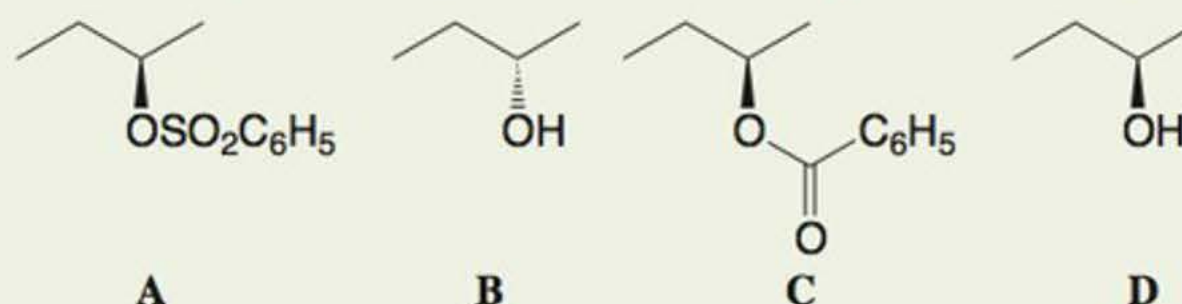


Problema Resolvido 17.5

Dê as fórmulas estereoquímicas para os compostos **A–D**. [*Dica:* **B** e **D** são enantiômeros entre si.]

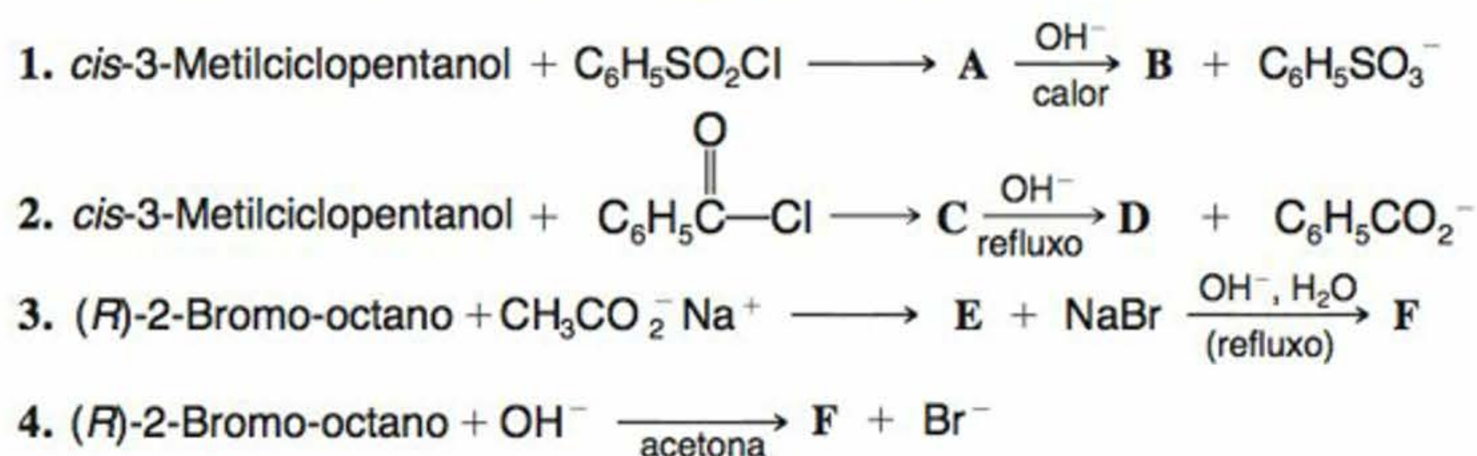


ESTRATÉGIA E RESPOSTA O composto **A** é um éster benzenossulfonato, que se forma com retenção da configuração do *(R)*-2-butanol. **B** é o produto S_N2 formado pela reação com hidróxido, a qual ocorre com **inversão** de configuração. **C** é um éster benzoato, cuja formação não afeta a configuração no centro quiral. A saponificação de **C** com formação de **D** também não modifica o centro quiral visto que se trata de uma reação de substituição no carbono acílico.



Problema de Revisão 17.11

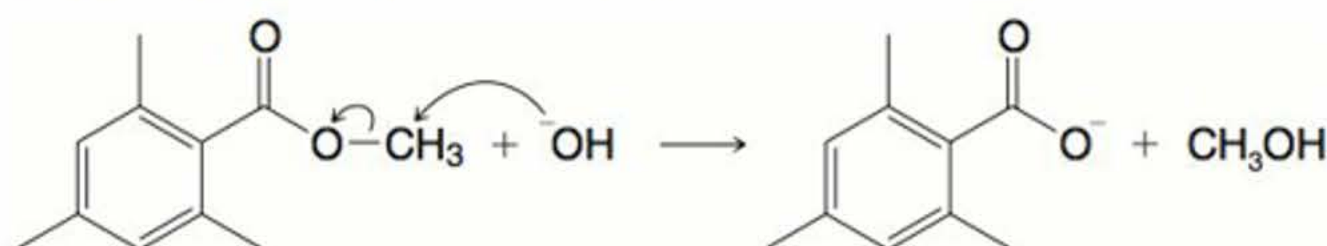
(a) Escreva as fórmulas estereoquímicas para os compostos **A–F**:



(b) Qual dos últimos dois métodos, **3** ou **4**, você espera que forneça um maior rendimento de **F**? Por quê?

Problema de Revisão 17.12

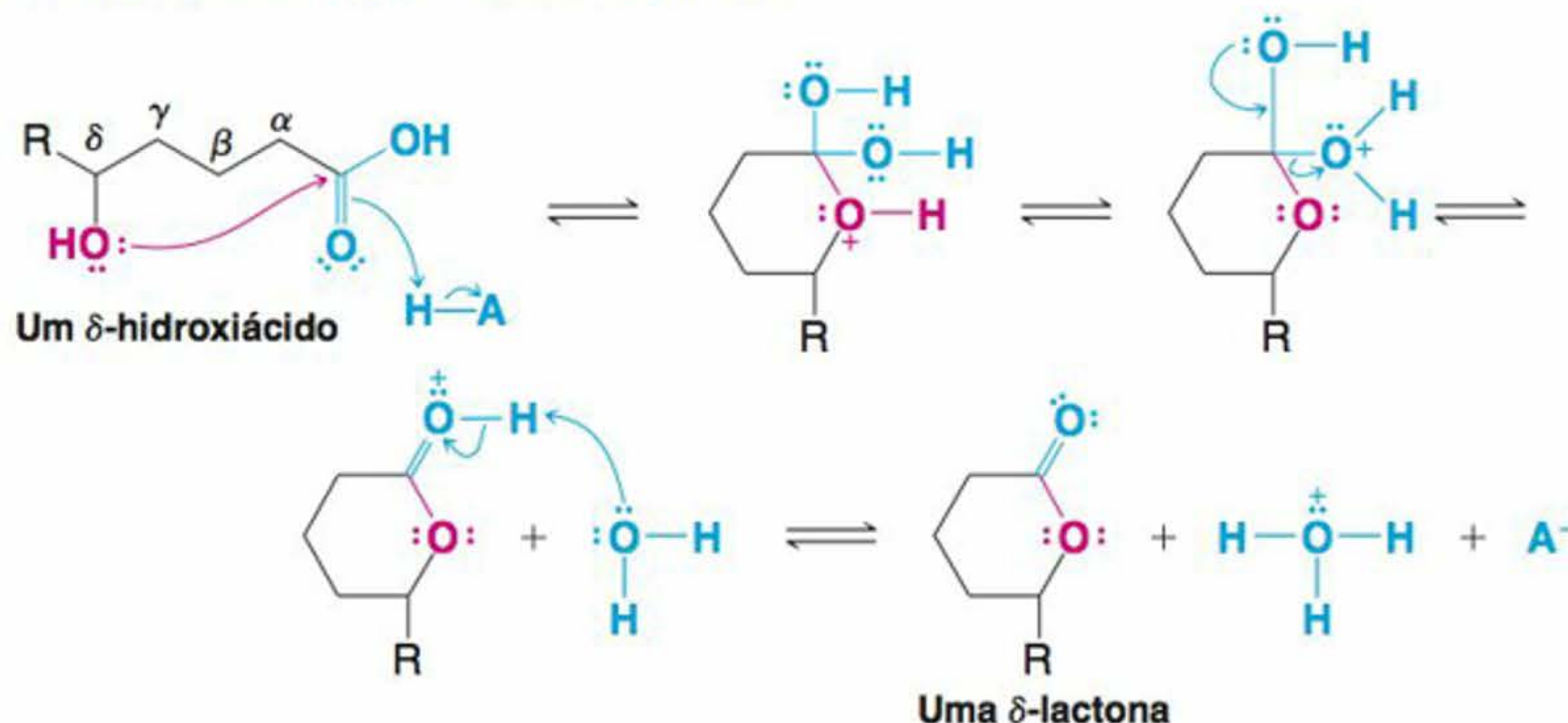
A hidrólise promovida por base do mesitoato de metila ocorre através de um ataque no carbono do álcool em vez de no carbono acílico:



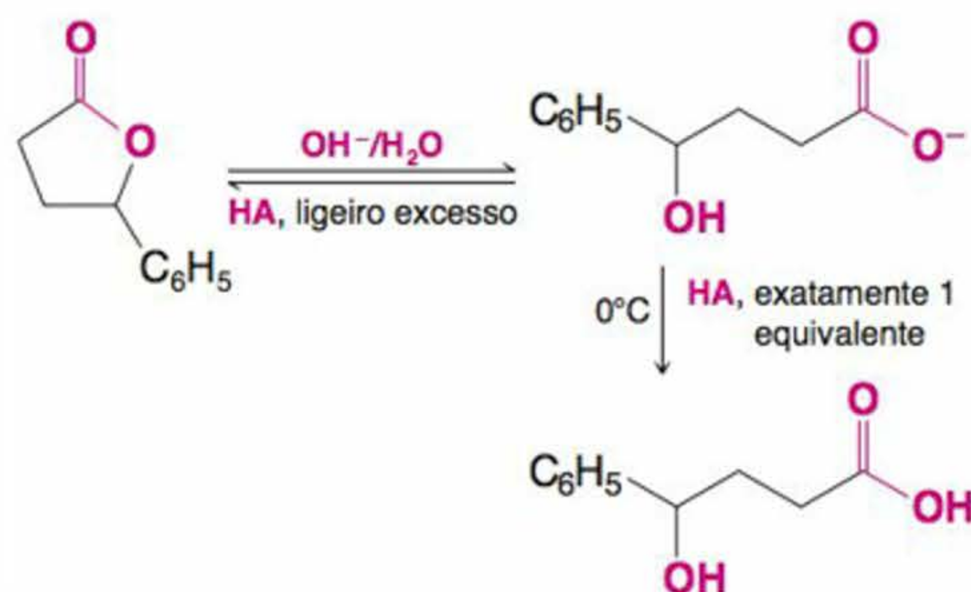
(a) Você pode sugerir uma razão que explique esse comportamento anômalo? **(b)** Sugira um experimento com compostos marcados que confirmaria esse modo de ataque.

17.7C Lactonas

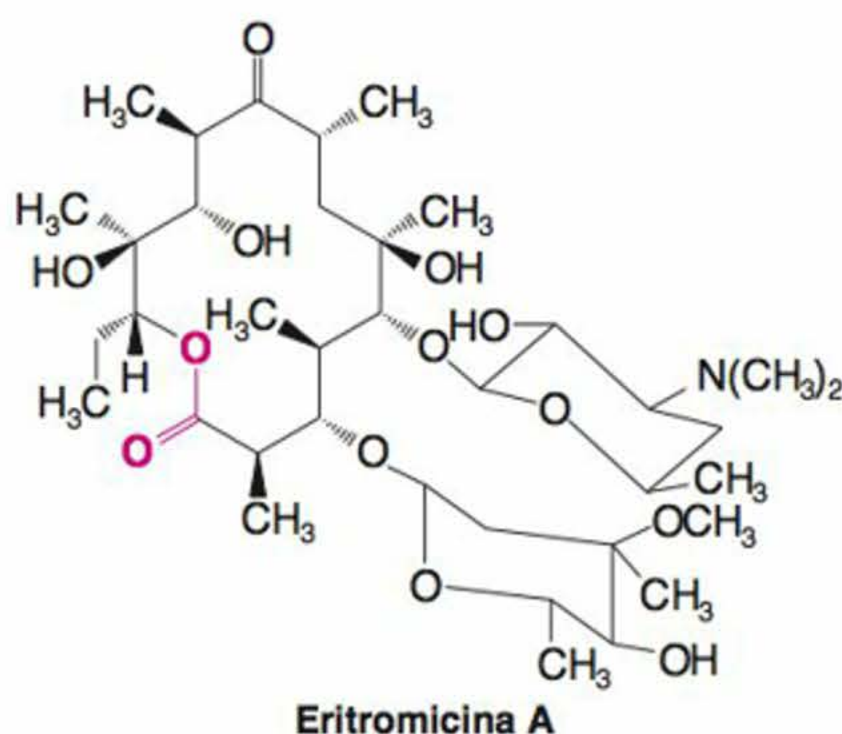
Os ácidos carboxílicos cujas moléculas têm um grupo hidroxila em um carbono γ ou δ sofrem uma esterificação intramolecular produzindo ésteres cíclicos conhecidos como γ- ou δ-*lactonas*. A reação é catalisada por ácido:



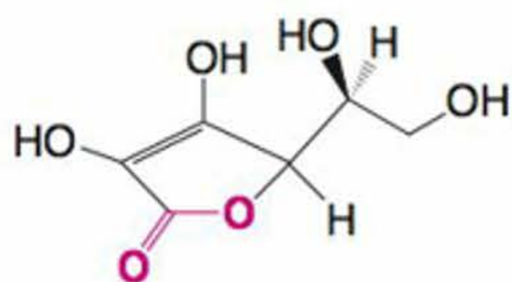
As **lactonas** são hidrolisadas por soluções aquosas de base exatamente como os outros ésteres. Entretanto, a acidificação do sal de sódio pode levar espontaneamente de volta à γ- ou δ-lactona, particularmente quando se emprega um excesso de ácido:

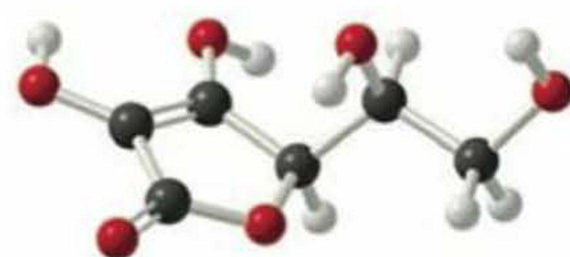


Muitas lactonas são encontradas na natureza. Por exemplo, a vitamina C (veja adiante) é uma γ-lactona. Alguns antibióticos tais como a eritromicina e a nonactina (Seção 11.16) são lactonas com anéis muito grandes (chamadas de lactonas macrocíclicas), mas a maioria das lactonas naturais é γ- ou δ-lactonas; ou seja, elas contêm anéis de cinco ou seis membros.



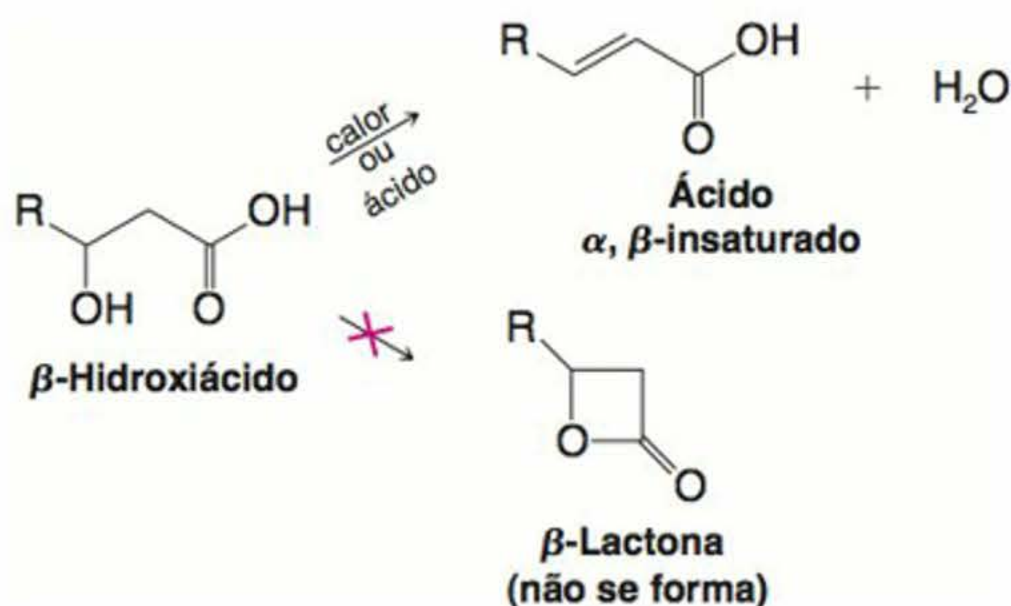
Eritromicina A





Vitamina C (ácido ascórbico)

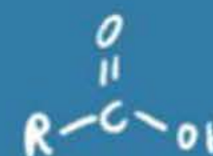
As β-lactonas (lactonas com anéis de quatro membros) foram detectadas como intermediários em algumas reações e várias delas foram isoladas. No entanto, elas são altamente reativas. Quando alguém tenta preparar uma β-lactona a partir de um β-hidroxiácido, geralmente ocorre eliminação β:



17.8 *Amidas*

17.8A Síntese de Amidas

As amidas podem ser preparadas de várias maneiras, partindo dos cloretos de acila, anidridos de ácidos, ésteres, ácidos carboxílicos e sais carboxilatos. Todos esses métodos



envolvem reações de adição nucleofílica–eliminação em um carbono acílico com amônia ou uma amina. Como era de se esperar, os cloretos de ácidos são os mais reativos e os ânions carboxilatos são os menos reativos.

17.8B Amidas a Partir de Cloretos de Acila

As aminas primárias, as aminas secundárias e a amônia reagem todas rapidamente com cloretos de ácido com formação de amidas. Emprega-se um excesso de amônia ou de amina para neutralizar o HCl formado na reação.



Reagente	**Produto**
Amônia; R′, R″ = H	Amida não substituída; R′, R″ = H
Amina primária; R′ = H, R″ = alquila, arila	Amida *N*-substituída; R′ = H, R″ = alquila, arila
Amina secundária; R′, R″ = alquila, arila	Amida *N,N*-dissubstituída; R′, R″ = alquila, arila

- A reação de uma amina com um cloreto de acila é um dos métodos mais amplamente utilizados para a síntese de amidas em laboratório, visto que os próprios cloretos de acila são facilmente preparados a partir dos ácidos carboxílicos.

A reação entre o cloreto de acila e a amina (ou a amônia) geralmente ocorre à temperatura ambiente (ou abaixo) e produz a amina com alto rendimento.

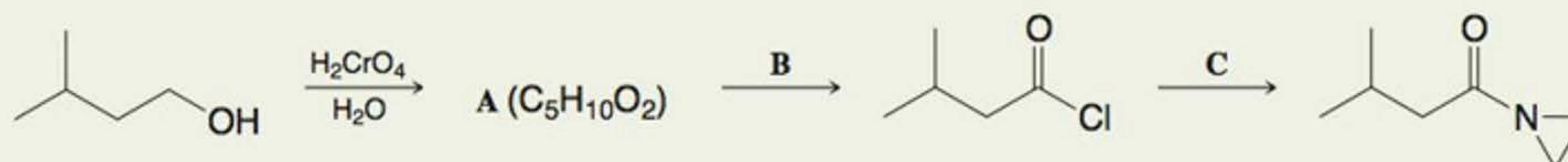
Os cloretos de acila também reagem com aminas terciárias através de uma reação de adição nucleofílica–eliminação. Entretanto, o íon acilamônio que se forma não é estável na presença de água ou qualquer outro solvente hidroxílico:



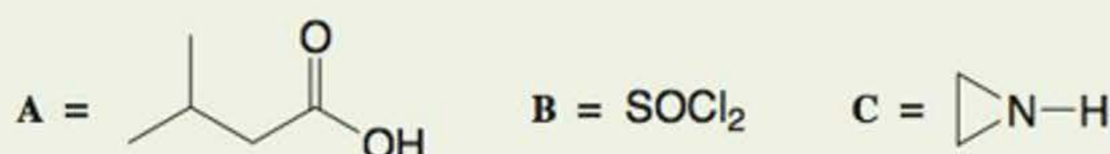
Os íons acilpiridínio estão provavelmente envolvidos como intermediários nas reações de cloretos de acila que são conduzidas na presença de piridina.

Problema Resolvido 17.6

Forneça os compostos **A–C** que faltam na seguinte síntese:

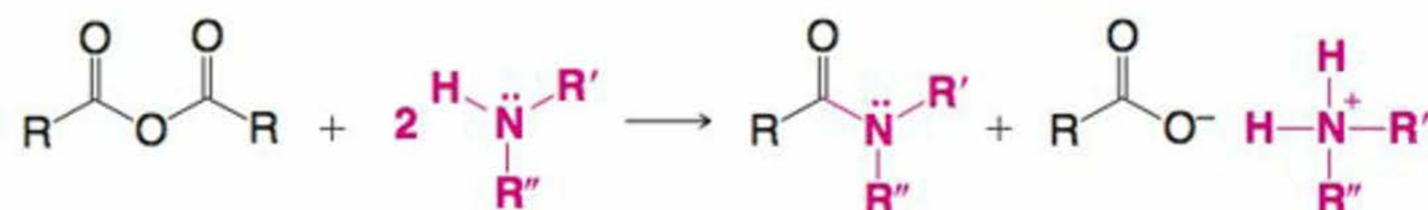


ESTRATÉGIA E RESPOSTA A primeira reação é uma oxidação com ácido crômico, formando $C_5H_{10}O_2$, que é consistente com o ácido carboxílico derivado do 3-metil-1-butanol. **B** tem que ser um reagente a partir do qual podemos preparar um cloreto de ácido. O produto final é uma amida, assim **C** é a amina apropriada. Desse modo, os compostos **A–C** são os seguintes:



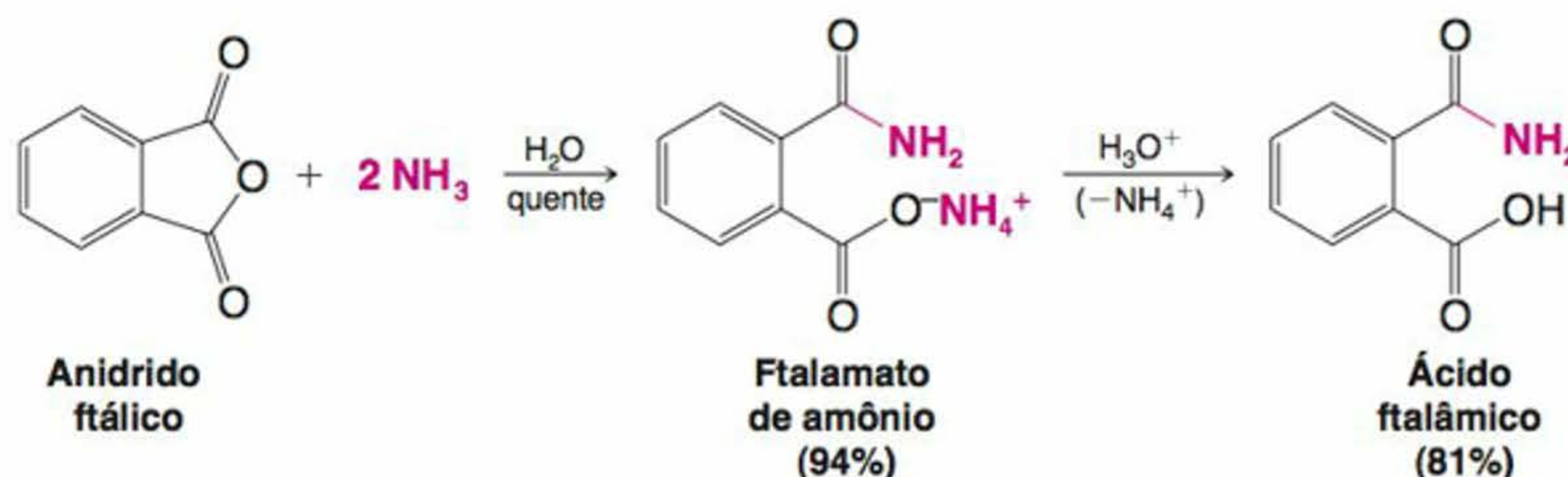
17.8C Amidas a Partir de Anidridos de Ácidos Carboxílicos

Os anidridos de ácido reagem com amônia e com aminas primárias e secundárias produzindo amidas através de reações que são análogas àquelas dos cloretos de acila:

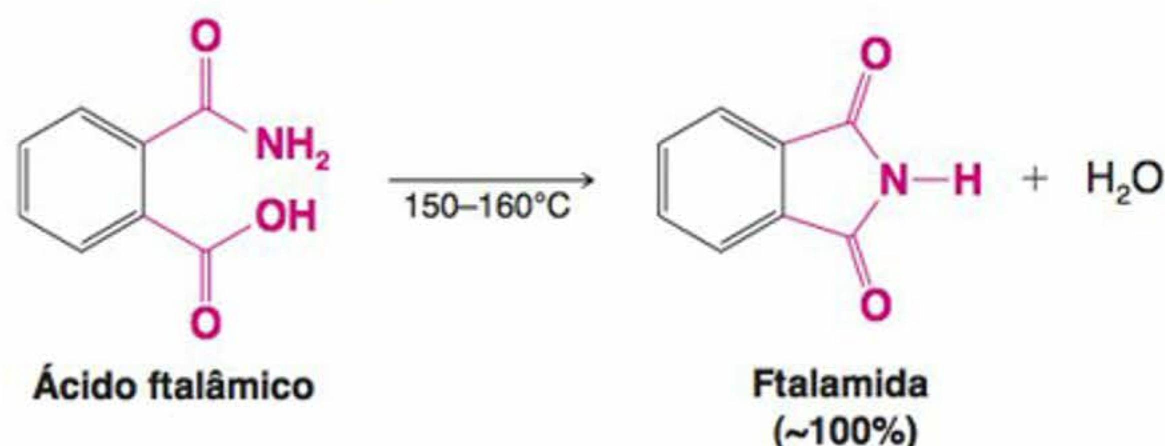


R′, R″ podem ser H, alquila ou arila.

Os anidridos cíclicos reagem com amônia ou uma amina da mesma maneira geral que os anidridos acíclicos; no entanto, a reação leva a um produto que é tanto uma amida quanto um sal de amônio. A acidificação do sal de amônio fornece um composto que é tanto uma amida quanto um ácido:

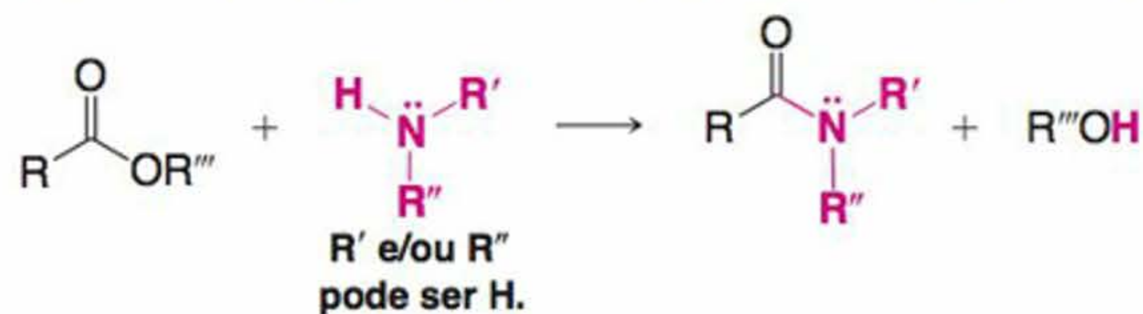


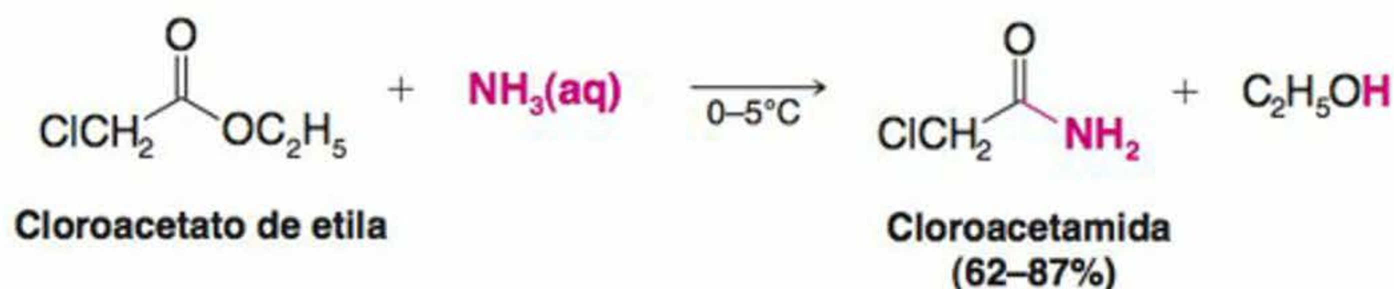
O aquecimento do composto amida–ácido leva a uma reação de desidratação, produzindo uma *imida*. As imidas contêm o grupo —C(=O)—NH—C(=O)—.



17.8D Amidas a Partir de Ésteres

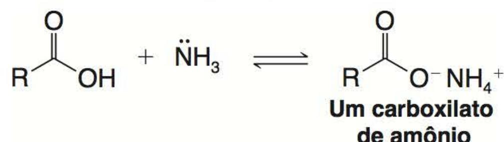
Os ésteres sofrem adição nucleofílica–eliminação em seus átomos de carbono acílico quando eles são tratados com amônia (a reação é chamada *amonólise*) ou com aminas primárias e secundárias. Essas reações ocorrem bem mais lentamente do que aquelas com cloretos de acila e anidridos, mas elas ainda podem ser sinteticamente úteis:



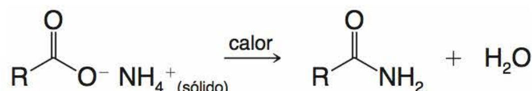


17.8E Amidas a Partir de Ácidos Carboxílicos e Carboxilatos de Amônia

Os ácidos carboxílicos reagem com solução aquosa de amônia formando sais de amônio:



Em função da baixa reatividade do íon carboxilato frente à adição nucleofílica–eliminação, geralmente a reação não prossegue em solução aquosa. Entretanto, se evaporarmos a água e posteriormente aquecermos o sal seco, a desidratação produz uma amida:



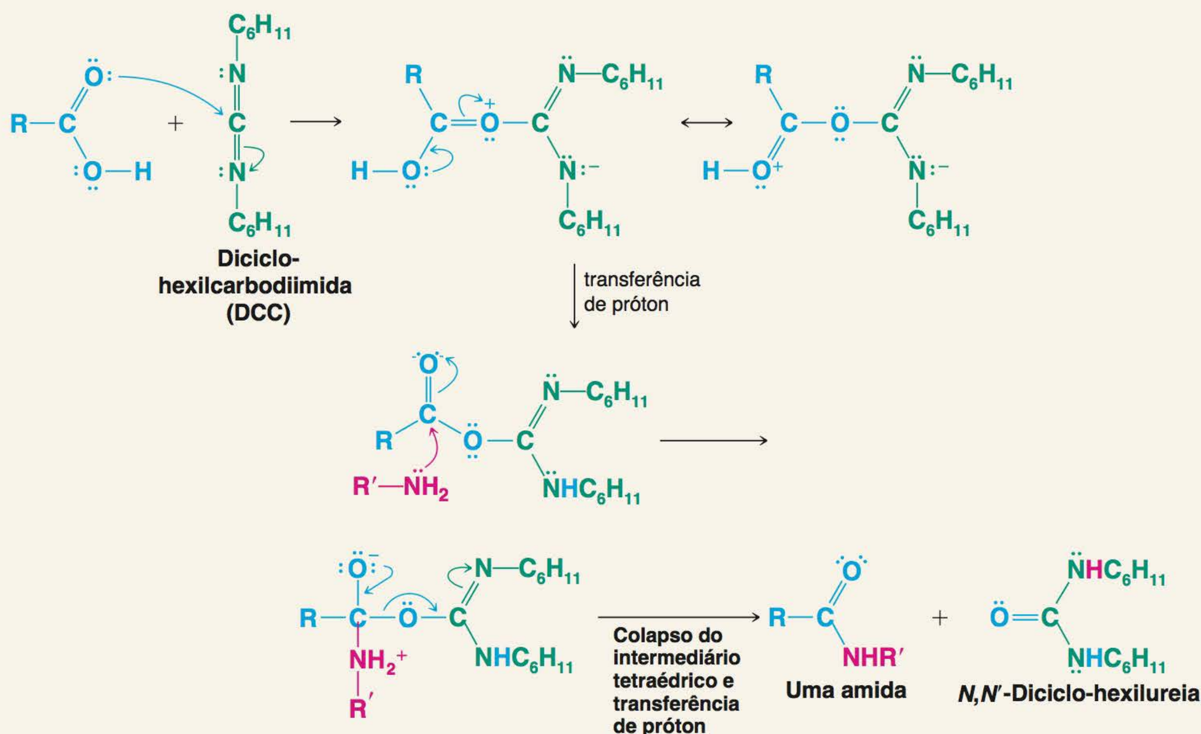
Este é geralmente um método ruim para a preparação de amidas. Um método muito melhor é converter o ácido a um cloreto de acila e então tratar este último com amônia ou uma amina (Seção 17.8B).

As amidas são de grande importância na bioquímica. As ligações que unem os aminoácidos individuais para formar proteínas são basicamente ligações de amida. Por esse motivo, muita pesquisa vem sendo realizada para encontrar rotas convenientes e em condições brandas para a síntese de amidas. As dialquilcarbodiimidas (R—N=C=N—R), tais como a diisopropilcarbodiimida e a diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), são reagentes especialmente úteis para a síntese de amidas. As dialquilcarbodiimidas promovem a formação da amida através da reação com o grupo carboxila de um ácido e ativando-o frente à reação de adição nucleofílica–eliminação.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Síntese de Amidas Promovida por DCC

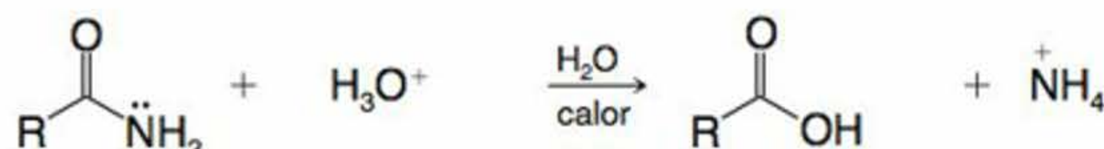


O intermediário nesta síntese não precisa ser isolado, e ambas as etapas ocorrem à temperatura ambiente. As amidas são produzidas com rendimentos muito altos. No Capítulo 24, veremos como a diisopropilcarbodiimida é utilizada em uma síntese automatizada de peptídeos.

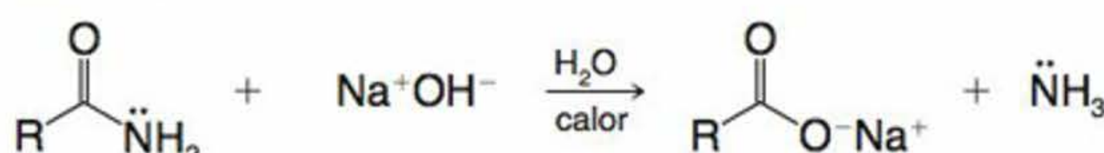
17.8F Hidrólise de Amidas

- As amidas sofrem hidrólise quando são aquecidas com solução aquosa de um ácido ou de uma base.

Hidrólise Ácida



Hidrólise Básica



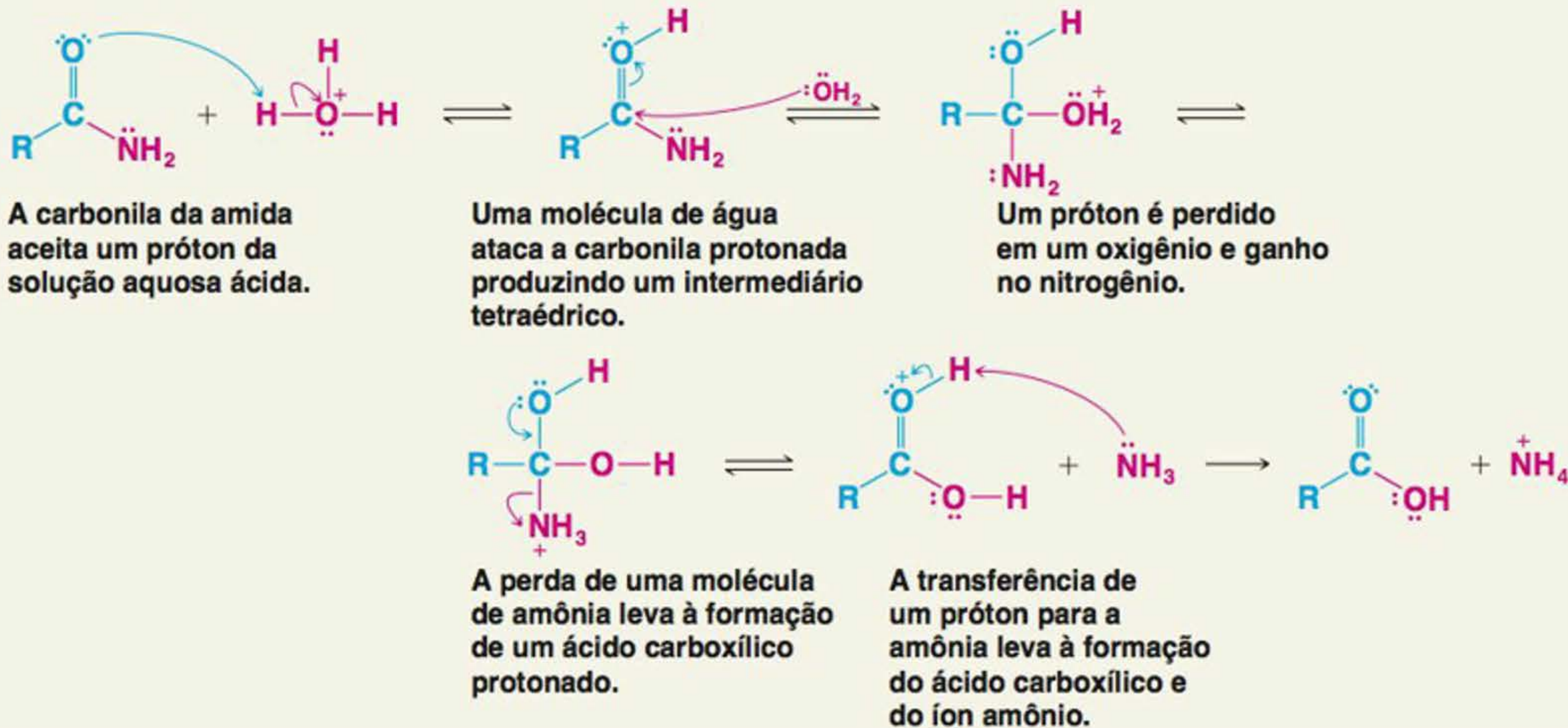
As amidas *N*-substituídas e as amidas *N,N*-dissubstituídas também sofrem hidrólise em meio aquoso ácido ou básico. A hidrólise de uma amida por qualquer dos métodos ocorre mais lentamente do que a hidrólise correspondente de um éster. Por isso, as hidrólises das amidas geralmente necessitam de condições mais drásticas, envolvendo aquecimento e a presença de um ácido ou de uma base forte.

O mecanismo para a hidrólise ácida de uma amida é similar àquele mostrado na Seção 17.7A para a hidrólise ácida de um éster. A água age como um nucleófilo e ataca a amida protonada. O grupo de saída na hidrólise ácida de uma amida é a amônia (ou uma amina).



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Hidrólise Ácida de uma Amida



Há evidências de que, na hidrólise básica de amidas, os íons hidróxido agem tanto como nucleófilos quanto como bases.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Hidrólise Básica de uma Amida



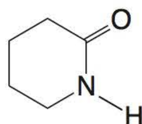
A hidrólise de amidas por enzimas é essencial para a digestão de proteínas. O mecanismo para a hidrólise de proteínas pela enzima quimotripsina é apresentado na Seção 24.11.

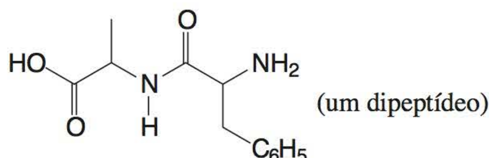
Problema de Revisão 17.13

Que produtos você obtém a partir das hidrólises ácida e básica de cada uma das seguintes amidas?

(a) *N*,*N*-Dietilbenzamida **(c)**

(b)

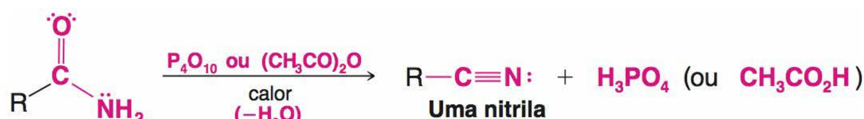




(um dipeptídeo)

17.8G Nitrilas a Partir da Desidratação de Amidas

As amidas reagem com P_4O_{10} (um composto que é normalmente chamado de pentóxido de fósforo e escrito como P_2O_5) ou com anidrido acético fervente formando nitrilas:

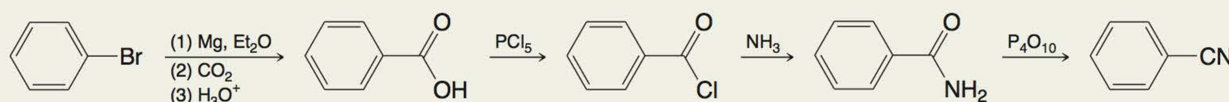


Este é um método sintético útil para a preparação de nitrilas que não são sintetizáveis através de reações de substituição nucleofílica entre haletos de alquila e o íon cianeto.

Problema Resolvido 17.7

À primeira vista a conversão de bromobenzeno a benzenonitrila parece simples—basta fazer uma substituição nucleofílica usando o íon cianeto como nucleófilo. Mas aí lembramos que o bromobenzeno não sofre tanto reações S_N1 como S_N2 (Seção 6.14A). Entretanto, a conversão pode ser realizada embora ela envolva diversas etapas. Mostre essas possíveis etapas.

RESPOSTA



Problema de Revisão 17.14

(a) Indique os reagentes necessários para realizar a seguinte transformação.

$(CH_3)_3C{-}CO_2H \longrightarrow (CH_3)_3C{-}CN$

(b) Que produto você espera obter caso tente sintetizar a nitrila anterior utilizando o método visto a seguir?

$(CH_3)_3C{-}Br \xrightarrow{CN^-}$

17.8H Hidrólise de Nitrilas

- As nitrilas são consideradas como derivadas dos ácidos carboxílicos porque a hidrólise completa de uma nitrila produz um ácido carboxílico ou um ânion carboxilato (Seções 16.9 e 17.3):

$$R{-}C{\equiv}N \xrightarrow[H_2O,\ calor]{H_3O^+} RCOOH$$

$$R{-}C{\equiv}N \xrightarrow[H_2O,\ calor]{OH^-} RCOO^-$$

Os mecanismos para essas hidrólises são da mesma natureza daqueles para as hidrólises ácidas e básicas de amidas.

Na **hidrólise ácida** de uma nitrila, a primeira etapa é a protonação do átomo de nitrogênio. Essa protonação (veja a sequência a seguir) realça a polarização do grupo nitrila e torna o átomo de carbono mais suscetível ao ataque nucleofílico pelo nucleófilo fraco, a água. A perda de um próton do átomo de oxigênio produz, então, uma forma tautomérica de uma amida. O ganho de um próton no átomo de nitrogênio produz uma **amida protonada** e, a partir desse ponto, as etapas são as mesmas apresentadas para a hidrólise ácida de uma amida na Seção 17.8F. (Em H_2SO_4 concentrado, a reação cessa na amida protonada, representando uma maneira útil de preparar amidas a partir de nitrilas.)

UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Hidrólise Ácida de uma Nitrila

$$R{-}C{\equiv}N: + H{-}\overset{+}{O}H_2 \rightleftharpoons \underbrace{R{-}C{\equiv}\overset{+}{N}H \longleftrightarrow R{-}\overset{+}{C}{=}NH}_{\text{Nitrila protonada}} + :OH_2 \xrightleftharpoons{\text{lenta}}$$

$$R{-}C(\overset{+}{O}H_2){=}NH \underset{:OH_2}{\rightleftharpoons} \underbrace{R{-}C(OH){=}NH}_{\text{Amida tautomérica}} + H{-}\overset{+}{O}H_2 \rightleftharpoons$$

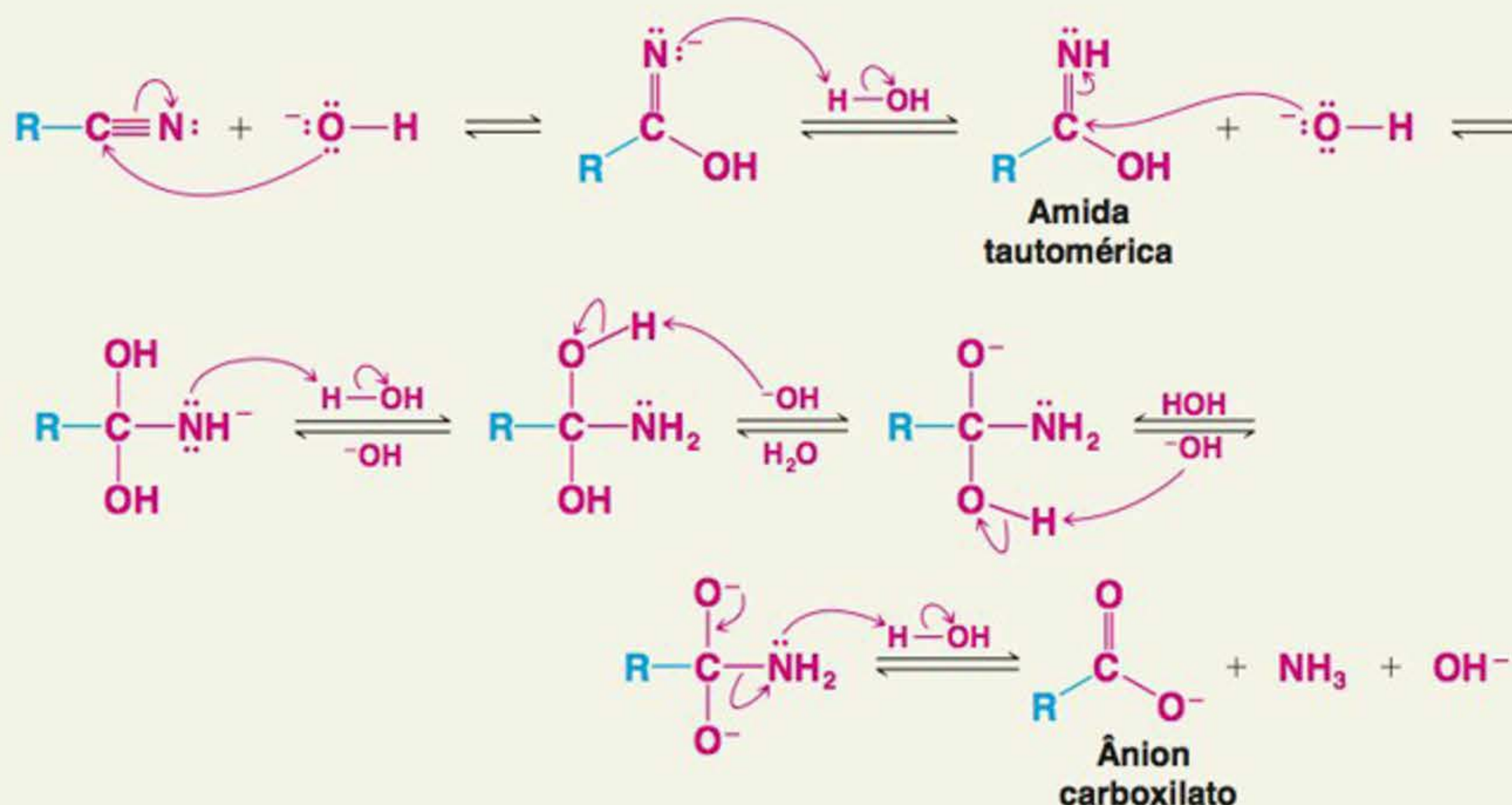
$$\underbrace{R{-}C(OH){=}\overset{+}{N}H_2 \longleftrightarrow R{-}C({=}\overset{+}{O}H){-}NH_2}_{\text{Amida protonada}} \xrightarrow[\text{(hidrólise da amida)}]{\text{várias etapas}} RCOOH + \overset{+}{N}H_4$$

Na **hidrólise básica**, um íon hidróxido ataca o átomo de carbono da nitrila e a protonação subsequente leva ao tautômero da amida. Em seguida, o ataque pelo íon hidróxido leva à hidrólise de maneira análoga àquela para a hidrólise básica de uma amida (Seção 17.8F). (Sob condições apropriadas, as amidas podem ser isoladas quando as nitrilas são hidrolisadas.)



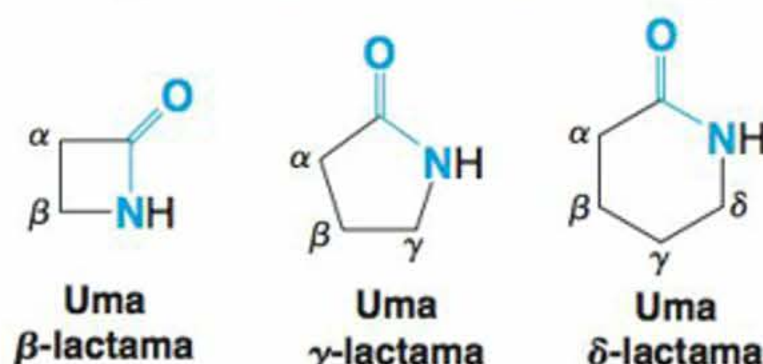
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Hidrólise Básica de uma Nitrila



17.8I Lactamas

As amidas cíclicas são chamadas de **lactamas**. O tamanho do anel da lactama é designado pelas letras gregas de forma análoga à nomenclatura das lactonas (Seção 17.7C):



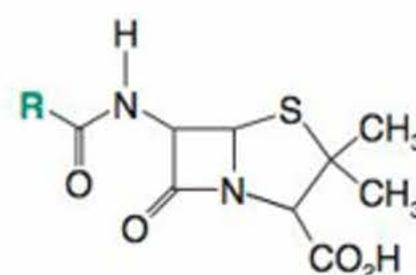
As γ-lactamas e as δ-lactamas normalmente se formam espontaneamente a partir de γ- e δ-aminoácidos. Entretanto, as β-lactamas são altamente reativas; seus anéis tensionados de quatro membros abrem-se facilmente na presença de reagentes nucleofílicos.



A QUÍMICA DE ...

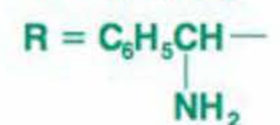
Penicilinas

Os antibióticos do grupo penicilina (veja as estruturas seguintes) contêm um anel β-lactama:





Penicilina G

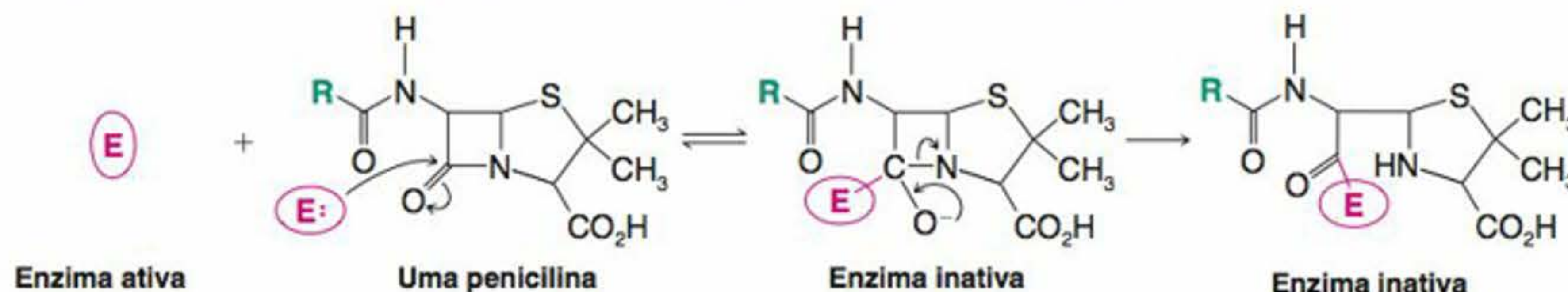


Ampicilina

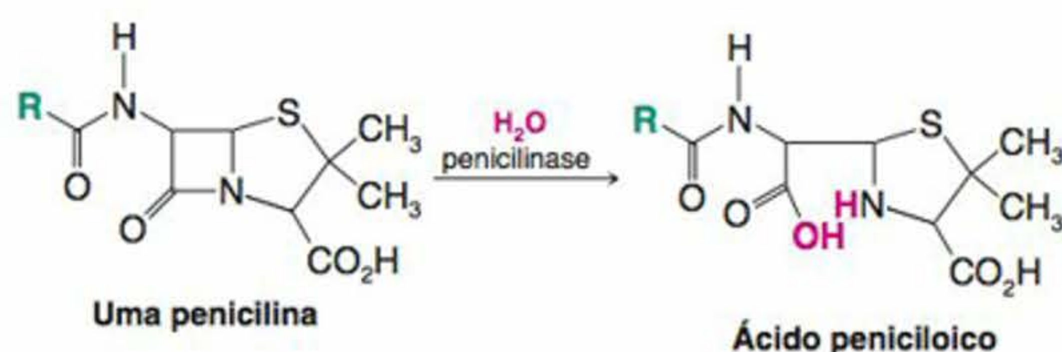


Penicilina V

Aparentemente as penicilinas atuam interferindo na síntese de paredes celulares de bactérias. Acredita-se que elas fazem isso por meio de uma reação com um grupo amino de uma enzima essencial para a rota biossintética da parede celular. Esta reação envolve a abertura de anel da β-lactama e a acilação da enzima, desativando-a.



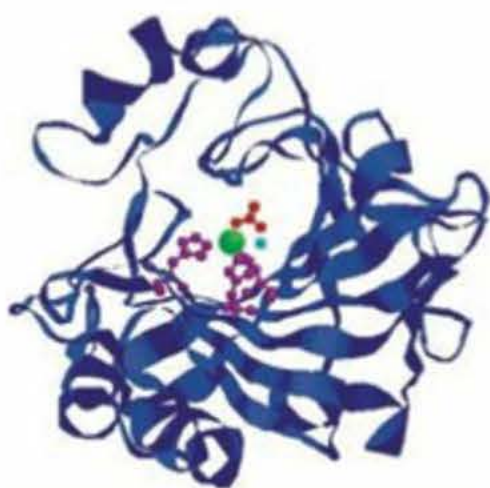
A resistência das bactérias às penicilinas é um problema sério para o tratamento de infecções. As bactérias que desenvolveram resistência à penicilina produzem uma enzima chamada de penicilinase. Essa enzima hidrolisa o anel da β-lactama da penicilina, resultando no ácido peniciloico. Uma vez que o ácido peniciloico não pode atuar como um agente acilante, ele é incapaz de bloquear a síntese da parede celular das bactérias através do mecanismo mostrado anteriormente.





Reator em escala industrial para a preparação de um antibiótico.

17.9 Derivados de Ácido Carbônico

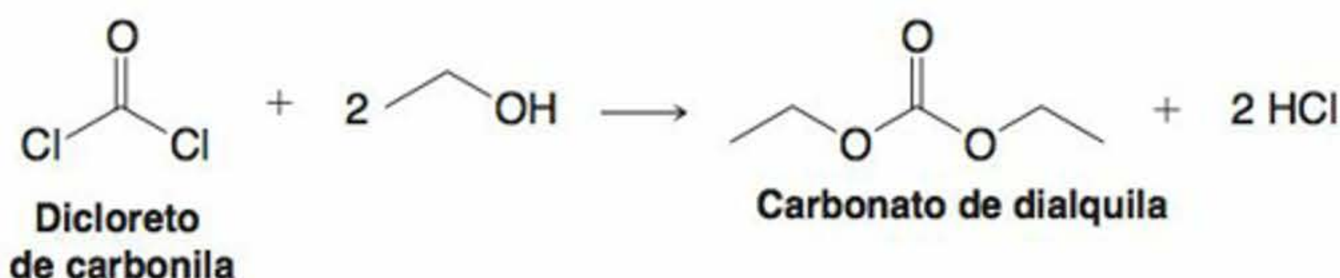


Anidrase carbônica

A anidrase carbônica é uma enzima que realiza a interconversão de água e dióxido de carbono com ácido carbônico. Um ânion carbonato está indicado em vermelho em meio à estrutura da anidrase carbônica.

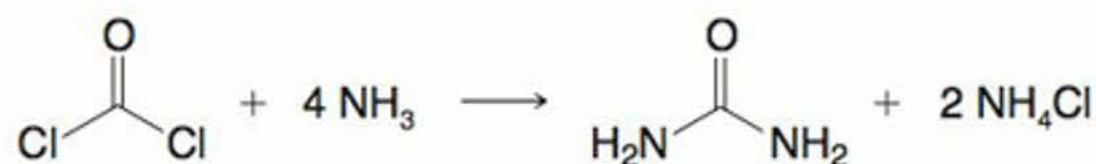
O ácido carbônico, $HO-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OH$, é um composto instável que se decompõe espontaneamente produzindo dióxido de carbono e água e, portanto, não pode ser isolado. No entanto, muitos cloretos de acila, ésteres e amidas que são derivados do ácido carbônico são compostos estáveis que têm importantes aplicações.

O dicloreto de carbonila (ClCOCl), um composto altamente tóxico que é também chamado *fosgênio*, pode ser imaginado como o cloreto de diacila do ácido carbônico. O dicloreto de carbonila reage através de adição nucleofílica–eliminação com dois equivalentes molares de um álcool para produzir um **carbonato de dialquila**:



Uma amina terciária é normalmente adicionada à reação para neutralizar o cloreto de hidrogênio que é produzido.

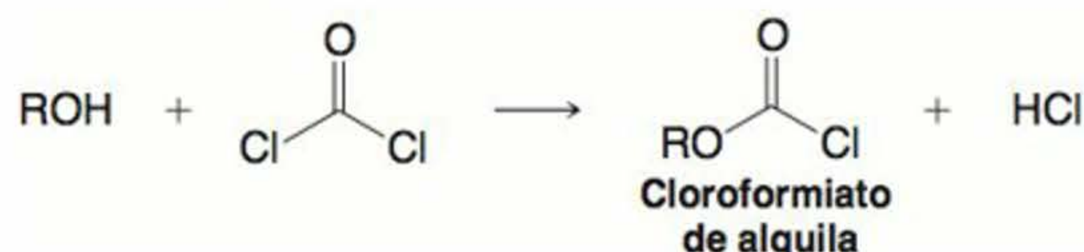
O dicloreto de carbonila reage com a amônia para produzir **ureia** (Seção 1.1A):



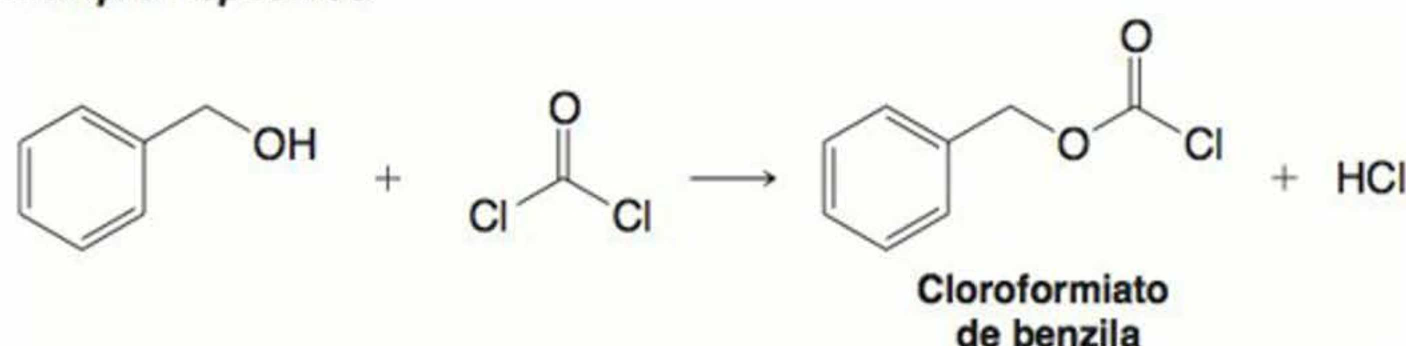
A ureia é o produto final do metabolismo de compostos contendo nitrogênio na maioria dos mamíferos, e é excretada na urina.

17.9A Cloroformiatos de Alquila e Carbamatos de Alquila (Uretanas)

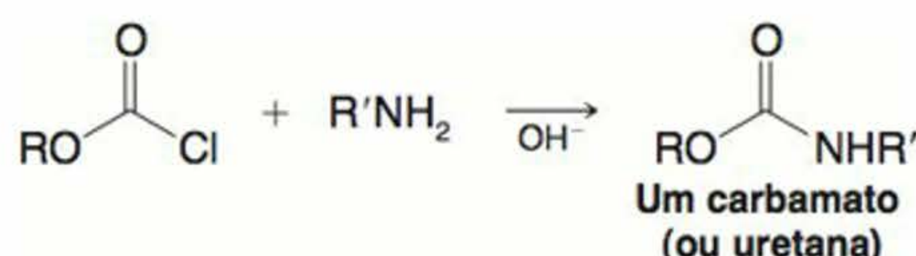
O tratamento de dicloreto de carbonila com um equivalente molar de um álcool leva à formação de um cloroformiato de alquila:



Exemplo Específico

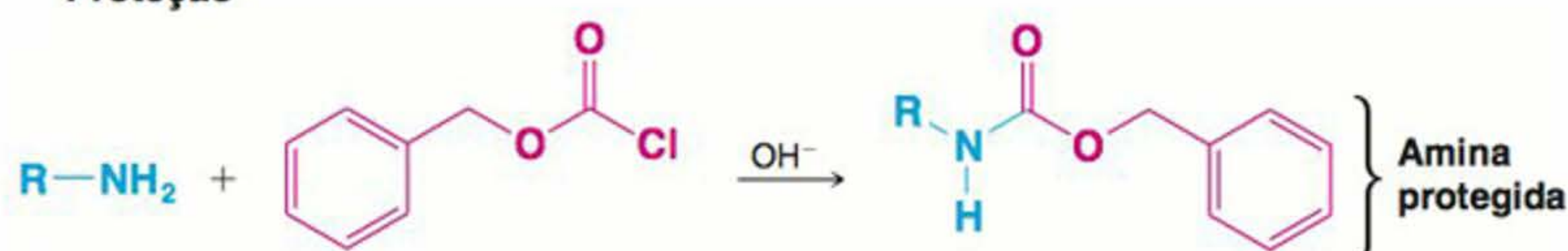


Os cloroformiatos de alquila reagem com amônia ou aminas para produzir compostos chamados de *carbamatos* ou *uretanas:*

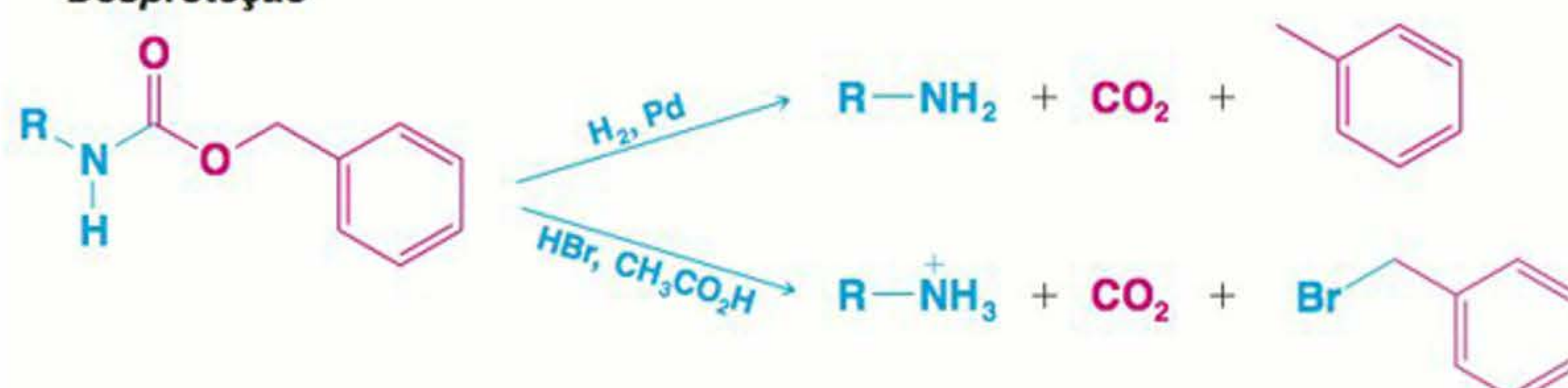


O cloroformiato de benzila é usado para inserir um grupo protetor (bloqueador) em uma amina, chamado de grupo benziloxicarbonila. Veremos na Seção 24.7A como este grupo protetor é utilizado na síntese de peptídeos e proteínas. Uma vantagem do grupo benziloxicarbonila é que ele pode ser removido sob condições brandas. O tratamento do derivado de benziloxicarbonila com hidrogênio e um catalisador ou com HBr frio em ácido acético remove o grupo protetor:

Proteção



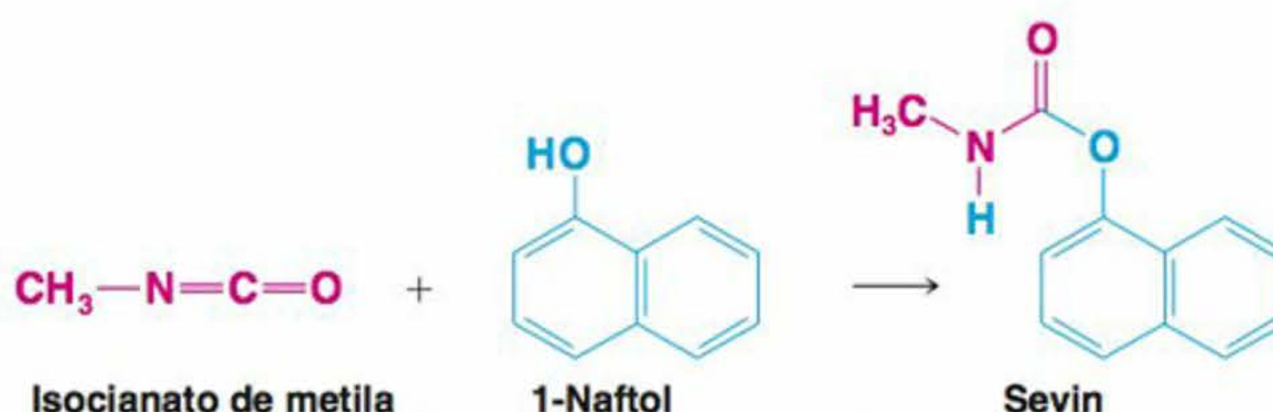
Desproteção



Os carbamatos também podem ser sintetizados deixando-se que um álcool reaja com um isocianato, R—N═C═O. (Os carbamatos tendem a ser sólidos bem cristalinos e são derivados úteis para a identificação de álcoois.) A reação é um exemplo de adição nucleofílica ao carbono acílico:



O inseticida *Sevin* é um carbamato produzido quando o 1-naftol reage com isocianato de metila:



Um trágico acidente ocorrido em Bhopal, na Índia, em 1984 foi provocado pelo vazamento de isocianato de metila de uma fábrica. O isocianato de metila é um gás altamente tóxico, e mais de 1800 pessoas que viviam perto da fábrica morreram.

Problema de Revisão 17.15

Escreva as estruturas para os produtos das seguintes reações:

(a) $C_6H_5CH_2OH + C_6H_5N{=}C{=}O \longrightarrow$

(b) $ClCOCl + CH_3NH_2$ (em excesso) $\longrightarrow$

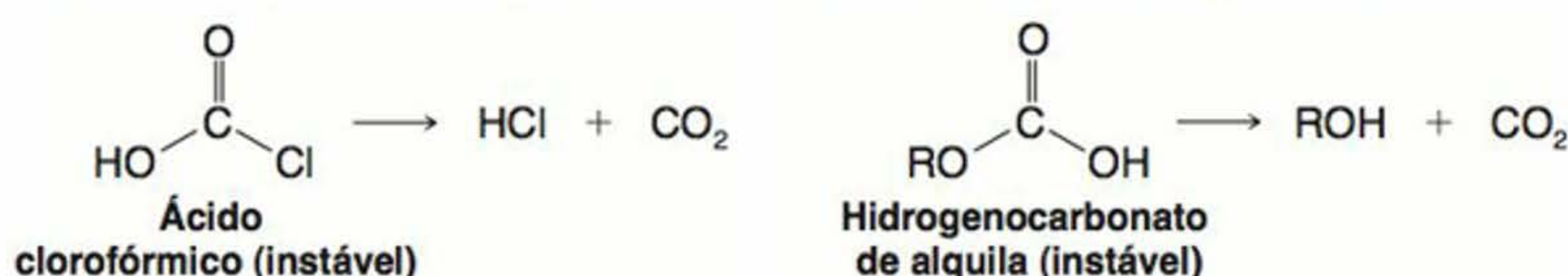
(c) Glicina ($H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2^-$) + $C_6H_5CH_2OCOCl \xrightarrow{OH^-}$

(d) Produto de (c) + H_2, Pd $\longrightarrow$

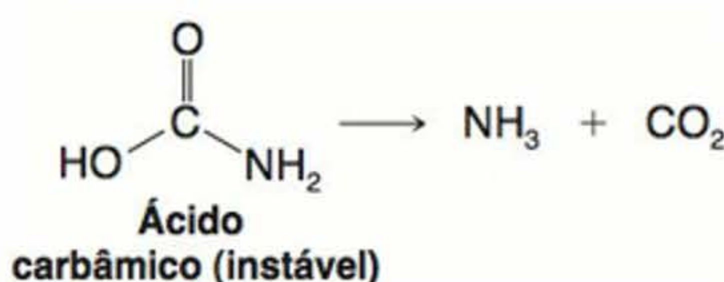
(e) Produto de (c) + HBr a frio, $CH_3CO_2H \longrightarrow$

(f) Ureia + OH^-, H_2O, calor

Embora os cloroformiatos de alquila (ROCOCl), os carbonatos de dialquila (ROCOOR) e os carbamatos ($RONH_2$, ROCONHR etc.) sejam estáveis, o ácido clorofórmico (HOCOCl), os hidrogenocarbonatos de alquila (ROCOOH) e o ácido carbâmico ($HOCONH_2$) são instáveis. Esses compostos decompõem-se espontaneamente, liberando dióxido de carbono:

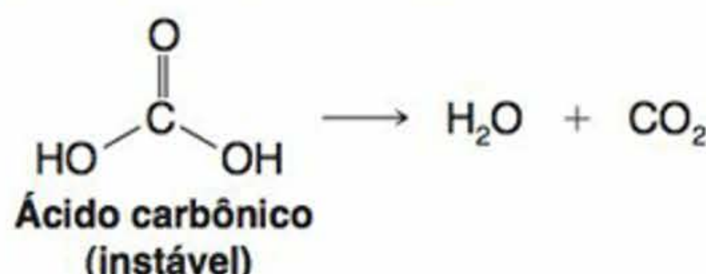


Ácido clorofórmico (instável)
Hidrogenocarbonato de alquila (instável)



Ácido carbâmico (instável)

Essa instabilidade é uma característica que esses compostos têm em comum com o composto de que eles derivam, o ácido carbônico:



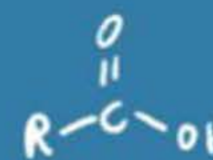
Ácido carbônico (instável)

17.10 *Descarboxilação de Ácidos Carboxílicos*

A reação na qual um ácido carboxílico perde CO_2 é chamada de **descarboxilação**:

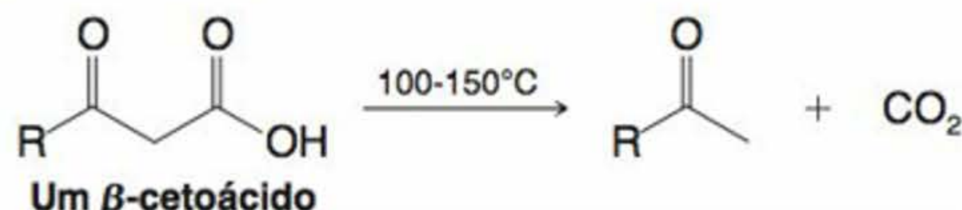


Apesar de a estabilidade anômala do dióxido de carbono significar que a descarboxilação da maioria dos ácidos é exotérmica, na prática a reação nem sempre é fácil de realizar porque



ela é muito lenta. Grupos especiais normalmente têm que estar presentes na molécula para que a descarboxilação seja rápida o suficiente para ser sinteticamente útil.

- Os ácidos carboxílicos cujas moléculas têm um grupo carbonila no segundo átomo de carbono depois do grupo carboxila são chamados *β*-**cetoácidos**, e sofrem prontamente descarboxilação quando são aquecidos a 100–150°C. Alguns *β*-cetoácidos sofrem lenta descarboxilação até mesmo à temperatura ambiente.



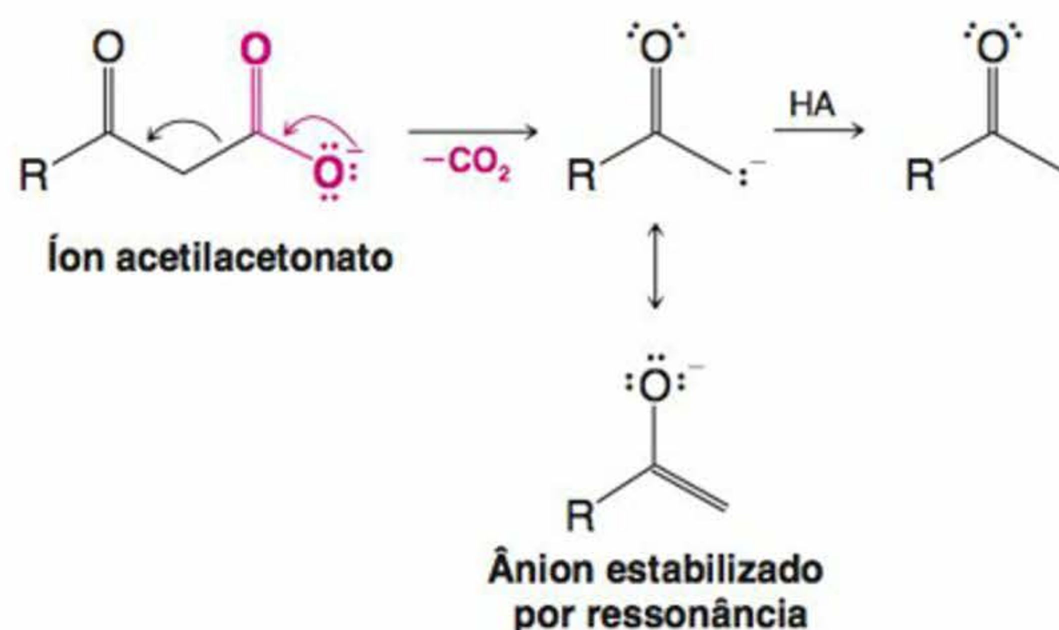
Existem duas razões para essa facilidade de descarboxilação:

1. Quando o próprio ácido sofre descarboxilação, essa reação pode se processar através de um estado de transição cíclico de seis membros:



Esta reação produz um enol diretamente e evita um intermediário aniônico. O enol, então, tautomeriza-se em uma metil cetona.

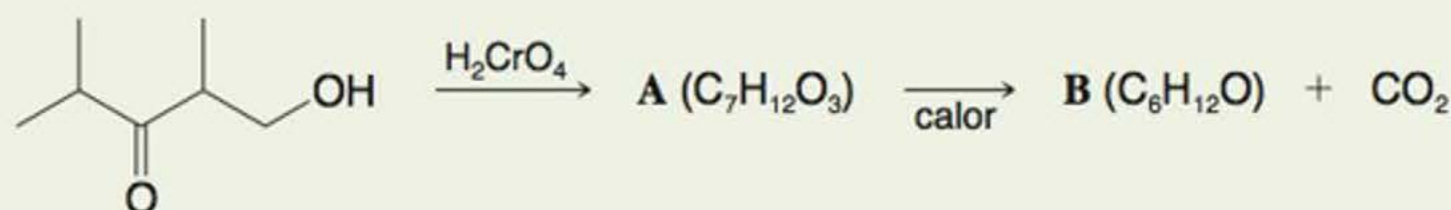
2. Quando o ânion carboxilato sofre descarboxilação, ele forma um ânion estabilizado por ressonância:



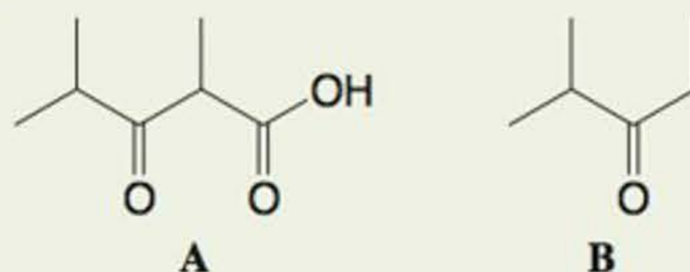
Esse tipo de ânion, que estudaremos mais tarde no Capítulo 19, é muito mais estável do que o ânion simples $RCH_2{:}^-$ que seria produzido pela descarboxilação na ausência de um grupo carbonila em posição *β*.

Problema Resolvido 17.8

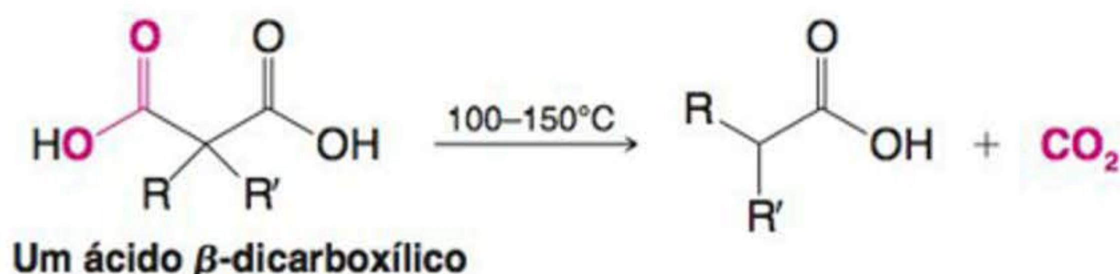
Forneça as estruturas de **A** e **B**.



ESTRATÉGIA E RESPOSTA O H_2CrO_4 oxida um álcool primário a ácido carboxílico, o que é consistente com a fórmula fornecida para **A**. Como **A** é um ácido *β*-cetocarboxílico, ele sofre descarboxilação sob aquecimento, produzindo **B**.



Os ácidos *β*-dicarboxílicos (ácidos 1,3-dicarboxílicos, também chamados de ácidos malônicos) são prontamente descarboxilados pelas mesmas razões vistas para os *β*-cetoácidos.



Os ácidos *β*-dicarboxílicos sofrem descarboxilação tão facilmente que eles não formam anidridos cíclicos (Seção 17.6A).

Veremos nas Seções 18.6 e 18.7 como a descarboxilação dos *β*-cetoácidos e dos ácidos malônicos é uma reação sinteticamente útil.

17.10A Descarboxilação de Radicais Carboxila

Os íons carboxilato (RCO_2^-) de ácidos alifáticos simples não sofrem descarboxilação com facilidade, mas os radicais carboxila ($RCO_2\cdot$) são prontamente descarboxilados. Na descarboxilação eles perdem CO_2 e produzem radicais alquila:



Problema de Revisão 17.16

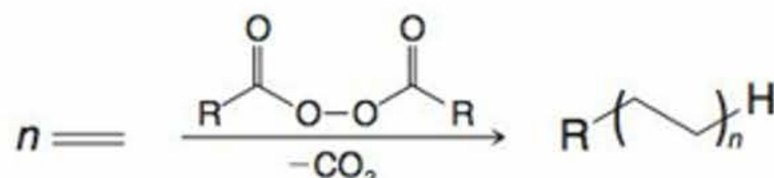
Utilizando reações de descarboxilação, proponha uma síntese para cada um dos seguintes compostos a partir dos materiais de partida apropriados:

(a) 2-Hexanona
(b) Ácido 2-metilbutanoico
(c) Ciclo-hexanona
(d) Ácido pentanoico

Problema de Revisão 17.17

Os peróxidos de diacila, $R{-}C(=O){-}O{-}O{-}C(=O){-}R$ decompõem-se prontamente quando aquecidos.

(a) Que fator explica essa instabilidade?
(b) A decomposição de um peróxido de diacila produz CO_2. Como ele é formado?
(c) Os peróxidos de diacila são comumente utilizados para iniciar reações via radicais livres, como, por exemplo, a polimerização de um alqueno:



Mostre as etapas envolvidas.

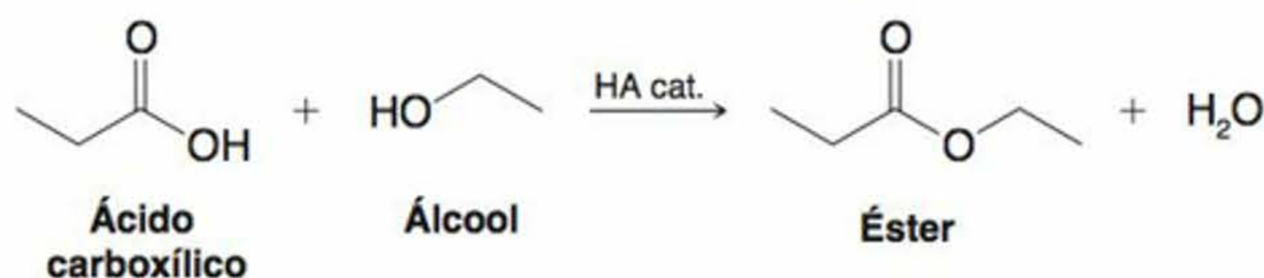
17.11 *Testes Químicos para Compostos de Acila*

Os ácidos carboxílicos são ácidos fracos e sua acidez nos ajuda a detectá-los.

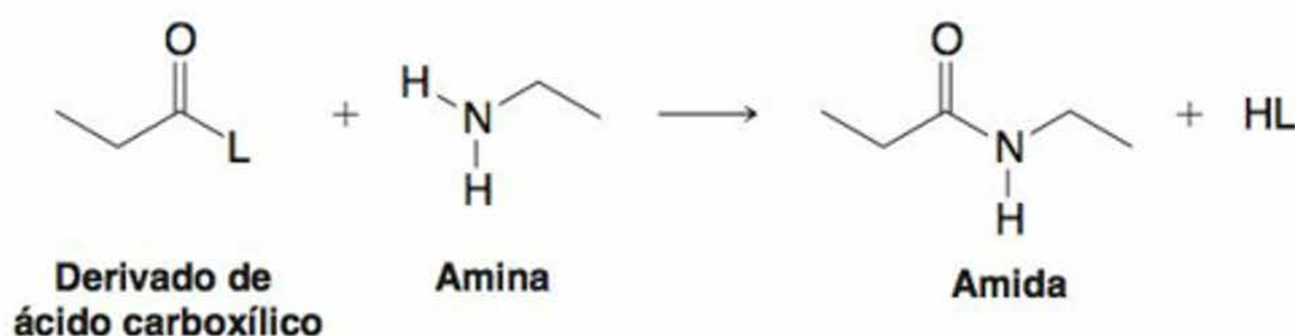
- As soluções aquosas de ácidos carboxílicos solúveis em água permitem-nos testar sua acidez com papel de tornassol azul.
- Os ácidos carboxílicos insolúveis em água dissolvem-se em solução aquosa de hidróxido de sódio e de bicarbonato de sódio (veja a Seção 17.2C).
- O bicarbonato de sódio ajuda-nos a distinguir os ácidos carboxílicos da maioria dos fenóis. Exceto os di- e trinitrofenóis, os fenóis não se dissolvem em solução aquosa de bicarbonato de sódio. Quando os ácidos carboxílicos se dissolvem em solução aquosa de bicarbonato de sódio, eles também provocam a evolução de dióxido de carbono.

17.12 Poliésteres e Poliamidas: Polímeros de Crescimento em Etapas

Vimos na Seção 17.7A que os ácidos carboxílicos reagem com álcoois produzindo ésteres.



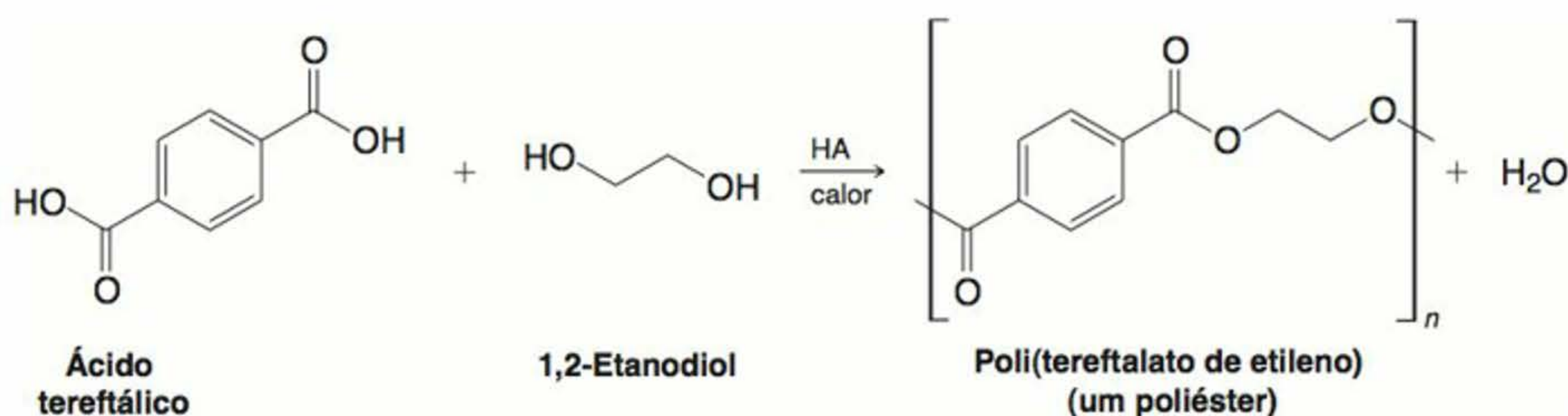
De modo similar, os derivados de ácidos carboxílicos (L é um grupo de saída) reagem com aminas (Seção 17.8) produzindo amidas.



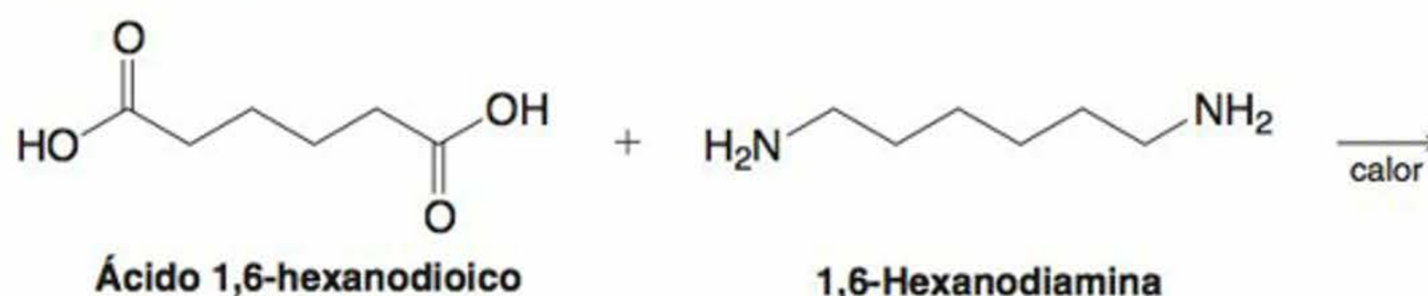
Em cada reação os dois reagentes unem-se com perda de uma molécula pequena. Reações desse tipo são comumente denominadas **reações de condensação**.

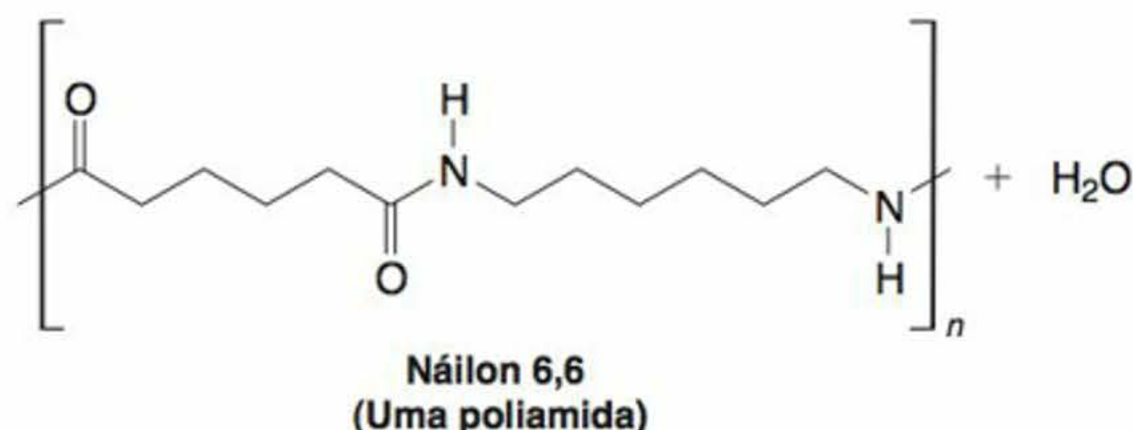
Reações de condensação similares começando com ácidos dicarboxílicos e dióis ou diaminas podem ser empregadas para produzir polímeros que são, respectivamente, **poliésteres** ou **poliamidas**. Esses polímeros são chamados de *polímeros de crescimento em etapas*. [Lembre-se de que na Seção 10.10 e no Tópico Especial B estudamos outro grupo de polímeros chamados de *polímeros de crescimento em cadeia* (também denominados *polímeros de adição*), que são formados a partir de radicais que sofrem reações em cadeia.]

- **Poliésteres.** Quando um ácido dicarboxílico reage com um diol sob condições apropriadas o produto é um poliéster. Por exemplo, a reação do ácido 1,4-benzenodicarboxílico (ácido tereftálico) com 1,2-etanodiol leva à formação dos poliésteres familiares conhecidos como Dacron, Terelene ou Mylar. Na nomenclatura sistemática, eles são denominados poli(tereftalato de etileno).



- **Poliamidas.** Quando um ácido dicarboxílico, um cloreto de ácido ou um anidrido reage com uma diamina sob condições apropriadas, o produto é uma poliamida. Por exemplo, o ácido 1,6-hexanodioico (ácido adípico) pode reagir com 1,6-hexanodiamina sob aquecimento em um processo industrial, produzindo uma poliamida familiar chamado de náilon. Esse produto é chamado de náilon 6,6 porque ambos os componentes do polímero contêm seis átomos de carbono. Outros náilons podem ser preparados de modo similar.





Náilon 6,6
(Uma poliamida)

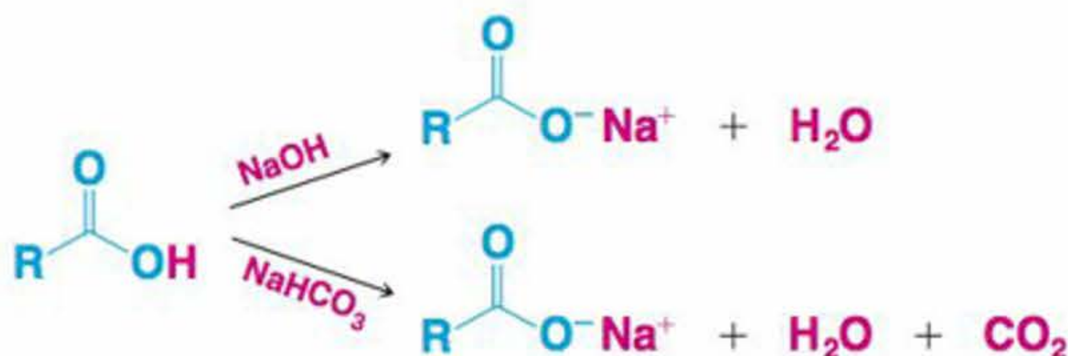
O Tópico Especial C continua nossa discussão sobre polímeros de crescimento em etapas.

17.13 *Resumo das Reações de Ácidos Carboxílicos e Seus Derivados*

As reações de ácidos carboxílicos e seus derivados estão resumidas aqui. Muitas das reações neste resumo (mas nem todas) são reações de substituição no carbono acílico (elas são principalmente as reações que servem como referência para as Seções 17.5 em diante). À medida que utilizar este resumo, você achará útil revisar também a Seção 17.4, que apresenta o mecanismo geral de adição nucleofílica–eliminação para a substituição no carbono acílico. É instrutivo relacionar aspectos das reações de substituição no carbono acílico específicas abaixo a esse mecanismo geral. Em alguns casos, estão também envolvidas etapas de transferência de próton, como aquelas para produzir um grupo de saída mais adequado por meio de uma protonação prévia, ou para transferir um próton para uma base mais forte em algum ponto em uma reação; todavia, em todas as transferências de acila, as etapas-chave de adição nucleofílica–eliminação são identificáveis.

Reações de Ácidos Carboxílicos

1. Como ácidos (discutidas nas Seções 3.11 e 17.2C):



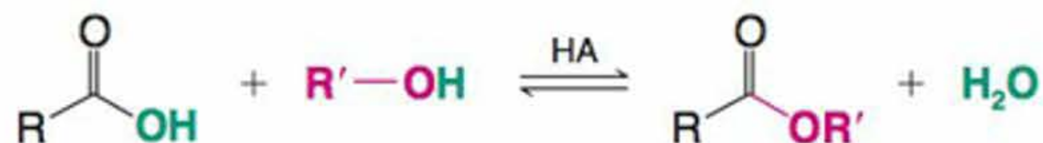
2. Redução (discutida na Seção 12.3):



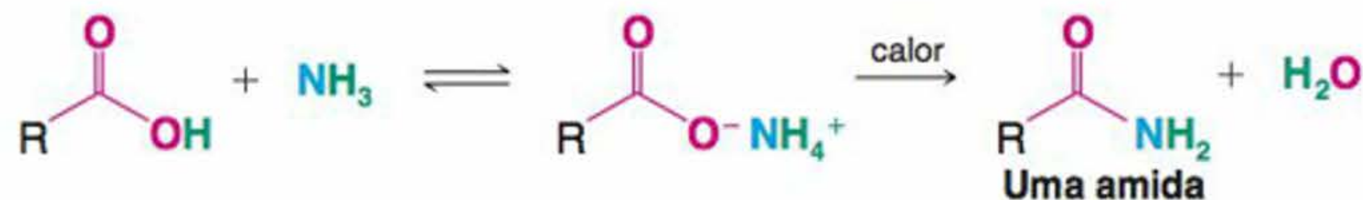
3. Conversão a cloretos de acila (discutida na Seção 17.5):



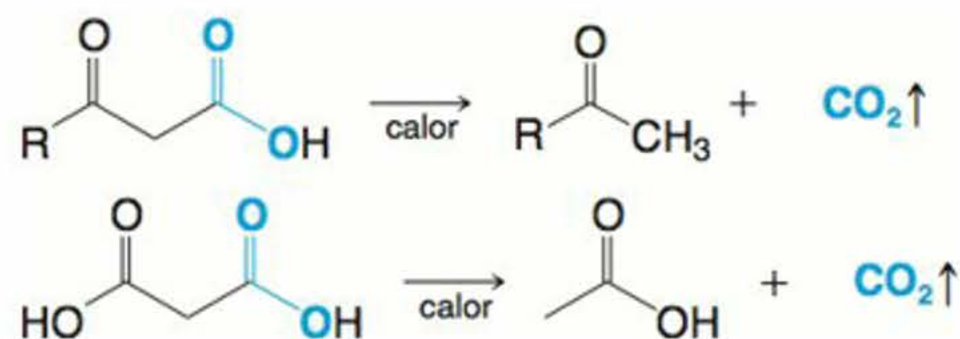
4. Conversão a ésteres (esterificação de Fischer) ou lactonas (discutida na Seção 17.7A):



5. Conversão a amidas (discutida na Seção 17.8E):



6. Descarboxilação (discutida na Seção 17.10):



Reações de Cloretos de Acila

1. Conversão (hidrólise) a ácidos (discutida na Seção 17.5B):



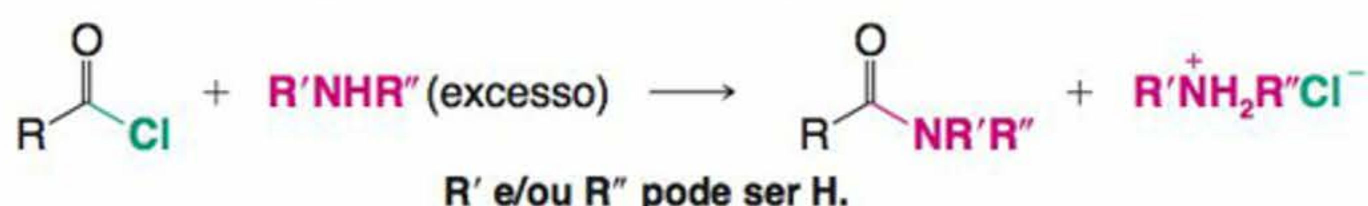
2. Conversão a anidridos (discutida na Seção 17.6A):



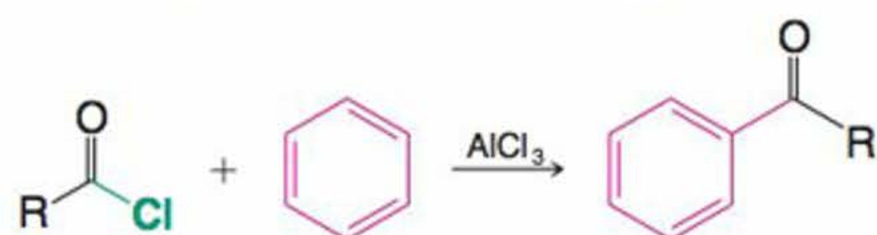
3. Conversão a ésteres (discutida na Seção 17.7A):



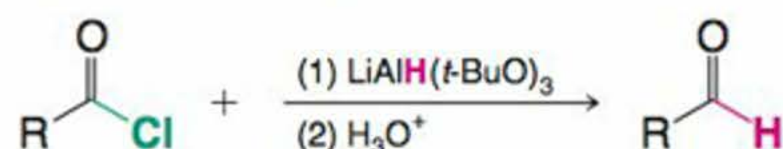
4. Conversão a amidas (discutida na Seção 17.8B):



5. Conversão a cetonas (acilação de Friedel–Crafts, Seções 15.7 a 15.9):

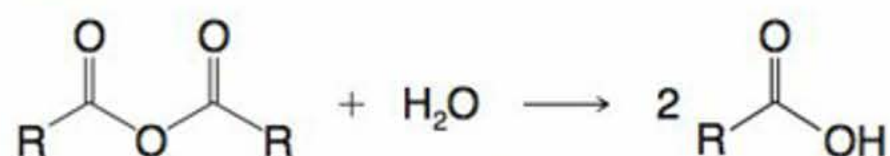


6. Conversão a aldeídos (discutida na Seção 16.4C):



Reações de Anidridos de Ácidos

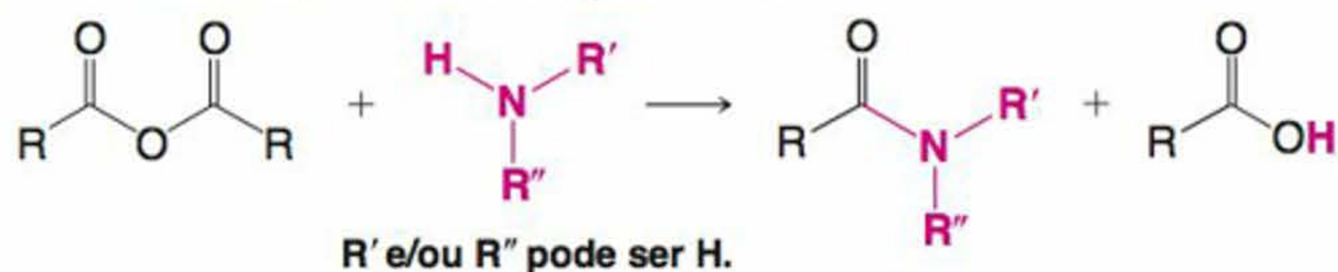
1. Conversão a ácidos (discutida na Seção 17.6B):



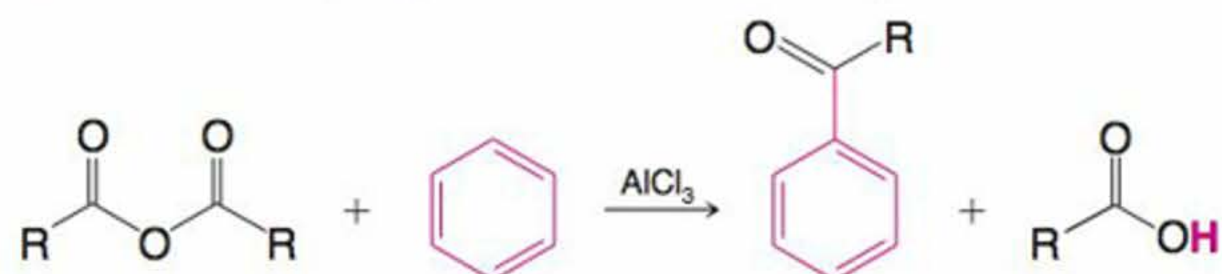
2. Conversão a ésteres (discutida nas Seções 17.6B e 17.7A):



3. Conversão a amidas (discutida na Seção 17.8C):

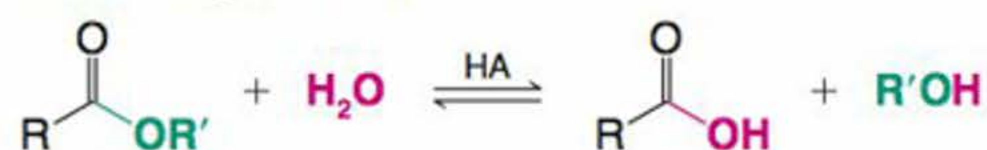


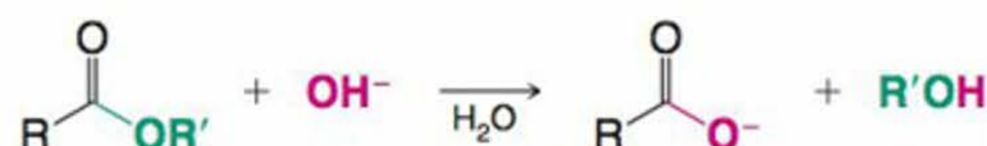
4. Conversão a aril cetonas (acilação de Friedel–Crafts, Seções 15.7 a 15.9):



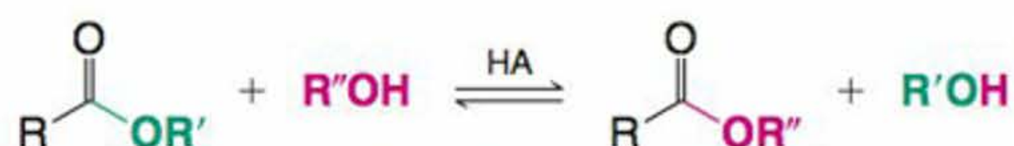
Reações de Ésteres

1. Hidrólise (discutida na Seção 17.7B):

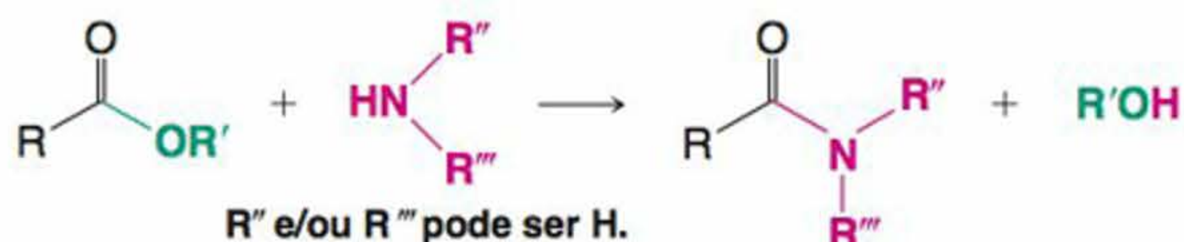




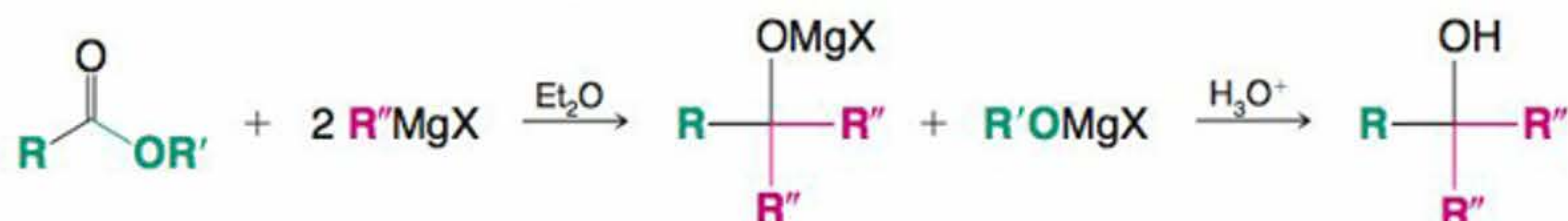
2. Conversão a outros ésteres: transesterificação (discutida no Problema de Revisão 17.10):



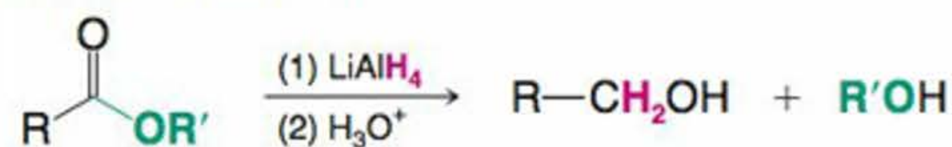
3. Conversão a amidas (discutida na Seção 17.8D):



4. Reação com reagentes de Grignard (discutida na Seção 12.8):

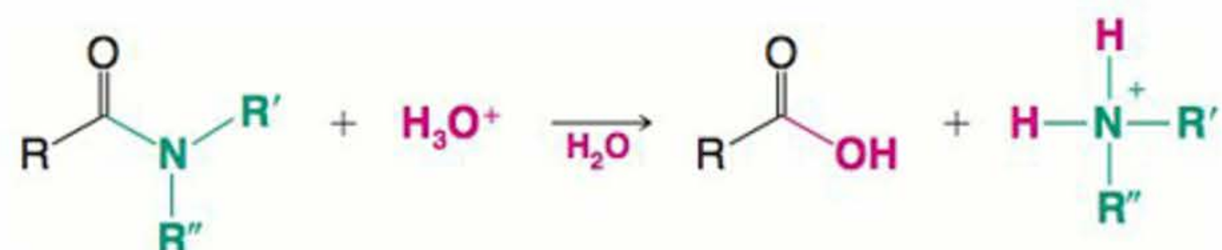


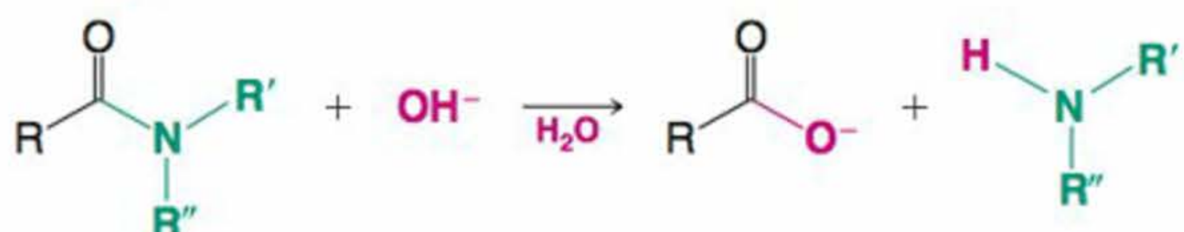
5. Redução (discutida na Seção 12.3):



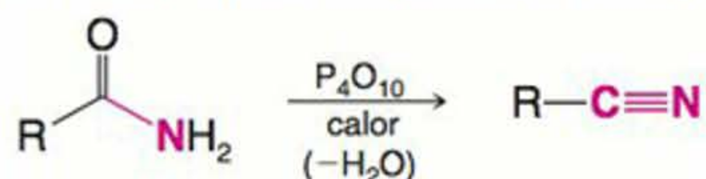
Reações de Amidas

1. Hidrólise (discutida na Seção 17.8F):





2. Conversão a nitrilas: desidratação (discutida na Seção 17.8G):

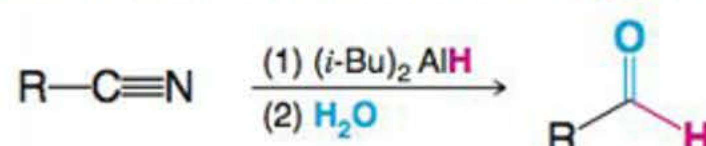


Reações de Nitrilas

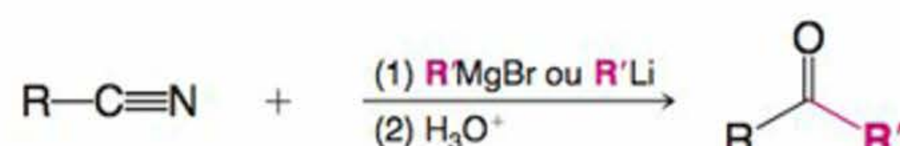
1. Hidrólise a um ácido carboxílico ou ânion carboxilato (Seção 17.8H):



2. Redução a um aldeído com $(i\text{-Bu})_2AlH$ (DIBAL-H, Seção 16.4C):



3. Conversão a uma cetona através de um reagente de Grignard ou organolítio (Seção 16.5B):



Termos e Conceitos Fundamentais

Os principais termos e conceitos que estão realçados ao longo do capítulo **impressos em negrito azul** estão definidos no glossário (ao final de cada volume).

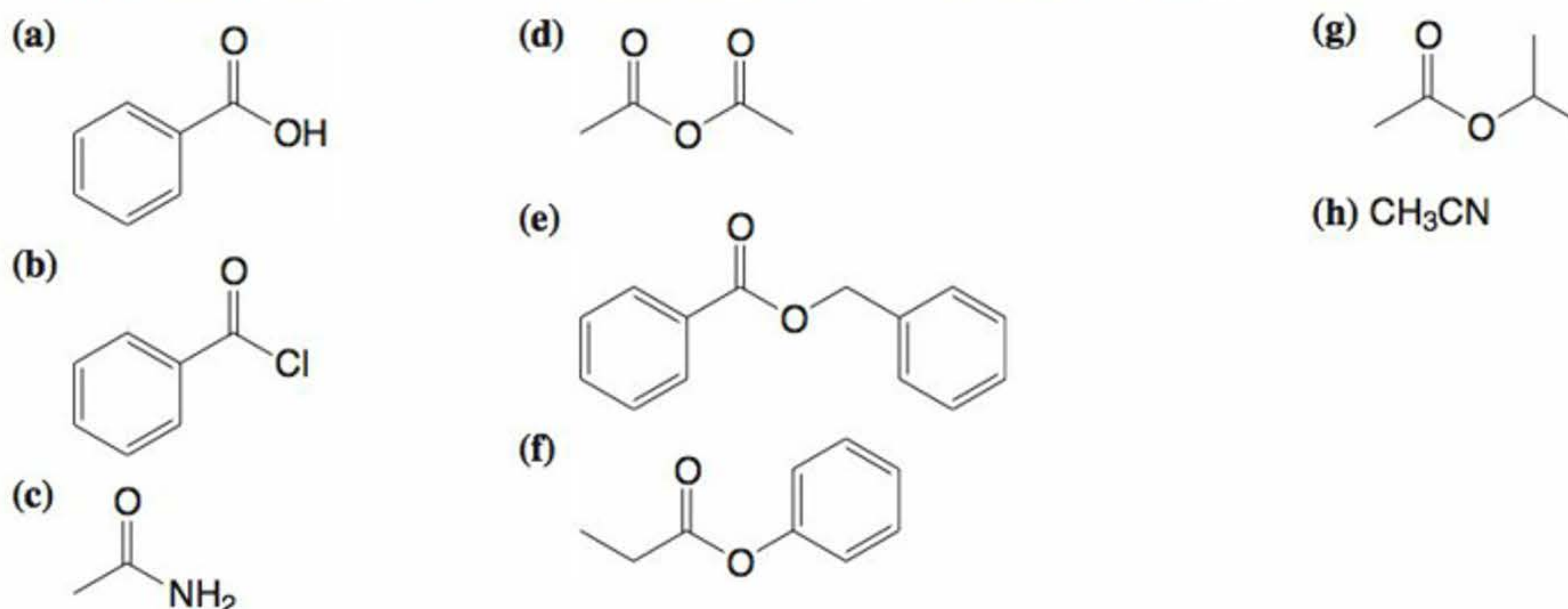
Problemas

ESTRUTURA E NOMENCLATURA

17.18 Escreva a fórmula estrutural para cada um dos seguintes compostos:

(a) Ácido octanoico
(b) Propanamida
(c) *N,N*-Dietil-hexanamida
(d) Ácido 2-metil-4-hexenoico
(e) Ácido butanodioico
(f) Ácido 1,2-benzenodioico (ácido ftálico)
(g) Ácido 1,4-benzenodioico (ácido tereftálico)
(h) Anidrido acético
(i) Propanoato de isobutila
(j) Acetato de benzila
(k) Cloreto de etanoíla (cloreto de acetila)
(l) 2-Metilpropanonitrila
(m) 3-Oxobutanoato de etila (acetoacetato de etila)
(n) Propanodioato de dietila (malonato de dietila)

17.19 Dê um nome sistemático IUPAC ou vulgar para cada um dos seguintes compostos:



17.20 As amidas são bases mais fracas do que as aminas correspondentes. Por exemplo, a maioria das aminas insolúveis em água (RNH_2) se dissolvem em soluções aquosas de ácidos diluídos (HCl, H_2SO_4, etc.) formando sais de alquilamônio solúveis em água ($RNH_3^+X^-$). Entretanto, as amidas correspondentes ($RCONH_2$) *não se dissolvem em soluções aquosas de ácidos diluídos*. Proponha uma explicação para a basicidade muito menor das amidas em comparação com as aminas.

17.21 Enquanto as amidas são muito menos básicas do que as aminas, elas são ácidos muito mais fortes. As amidas têm valores de pK_a na faixa 14–16, enquanto para as aminas a faixa de pK_a é 33–35.

(a) Que fator explica a acidez muito maior das amidas?

(b) As imidas, isto é, os compostos com a estrutura R–C(=O)–N(H)–C(=O)–R′ são ácidos ainda mais fortes do que as amidas.

Para as imidas, pK_a = 9–10. Devido a isso, as imidas insolúveis em água dissolvem-se em solução aquosa de NaOH produzindo sais de sódio solúveis. Qual é o fator adicional que explica a maior acidez das imidas?

TRANSFORMAÇÕES DE GRUPOS FUNCIONAIS

17.22 Qual é o produto orgânico principal que você espera obter quando o cloreto de acetila reage com cada um dos seguintes compostos?

(a) H_2O
(b) BuLi (excesso)
(c) OH e piridina
(d) NH_3 (excesso)
(e) CH_3 e $AlCl_3$
(f) LiAlH(t-BuO)$_3$
(g) NaOH/H_2O
(h) CH_3NH_2 (excesso)
(i) $(CH_3)_2NH$ (excesso)
(j) EtOH e piridina
(k) $CH_3CO_2^-Na^+$
(l) CH_3CO_2H e piridina

17.23 Qual é o produto orgânico principal que você espera obter quando o anidrido acético reage com cada um dos seguintes compostos?

(a) NH_3 (excesso)
(b) H_2O
(c) $CH_3CH_2CH_2OH$
(d) C_6H_6 + AlCl
(e) $CH_3CH_2NH_2$ (excesso)
(f) $(CH_3CH_2)_2NH$ (excesso)

17.24 Qual é o produto orgânico principal que você espera obter quando o anidrido succínico reage com cada um dos compostos reagentes fornecidos no Problema 17.23?

17.25 Que produtos você espera obter quando o propanoato de etila reage com cada um dos seguintes reagentes?

(a) H_3O^+, H_2O
(b) OH^-, H_2O
(c) 1-Octanol, HCl
(d) CH_3NH_2
(e) $LiAlH_4$, e depois H_2O
(f) Excesso de C_6H_5MgBr, e depois H_2O, NH_4Cl

17.26 Que produtos você espera obter quando a propanamida reage com cada um dos seguintes reagentes?

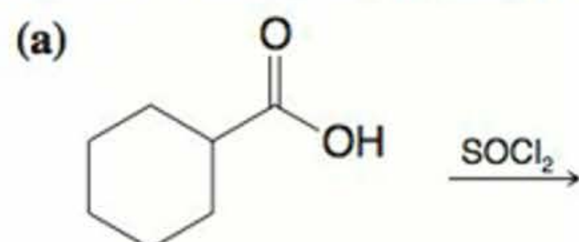
(a) H_3O^+, H_2O
(b) OH^-, H_2O
(c) P_4O_{10} e aquecimento

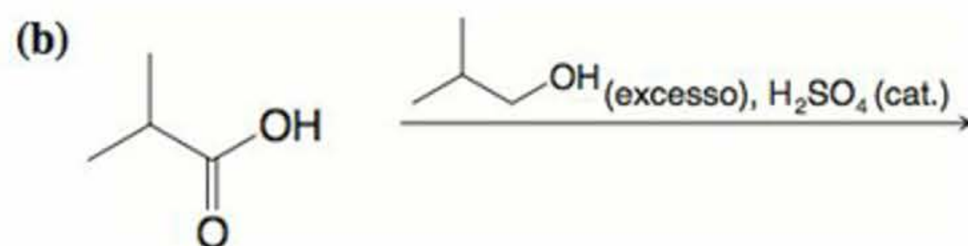
17.27 Que produtos você espera obter quando cada um dos seguintes compostos é aquecido?

(a) Ácido 4-hidroxibutanoico
(b) Ácido 3-hidroxibutanoico
(c) Ácido 2-hidroxibutanoico
(d) Ácido glutárico
(e) NH_3^+ … O^-
(f) O^- … NH_3^+

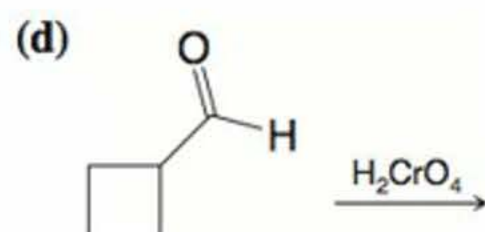
PROBLEMAS GERAIS

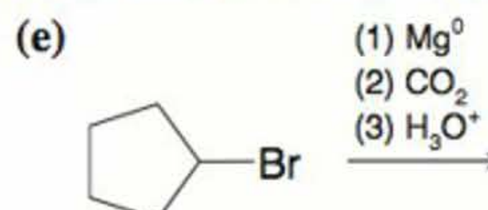
17.28 Escreva fórmulas estruturais para os produtos orgânicos principais de cada uma das seguintes reações.

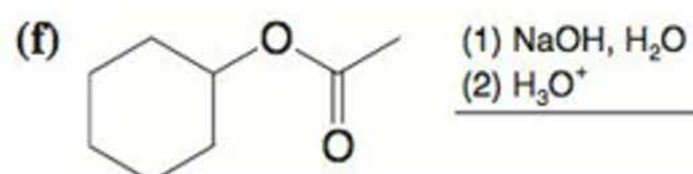
(a)


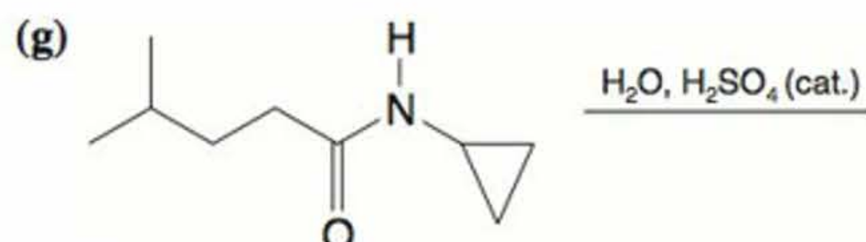
(b)


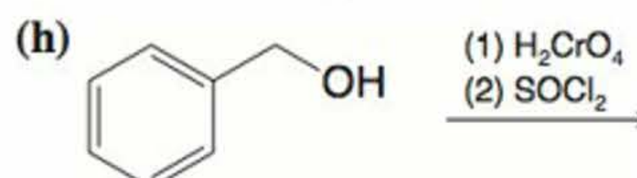
(c)


(d)


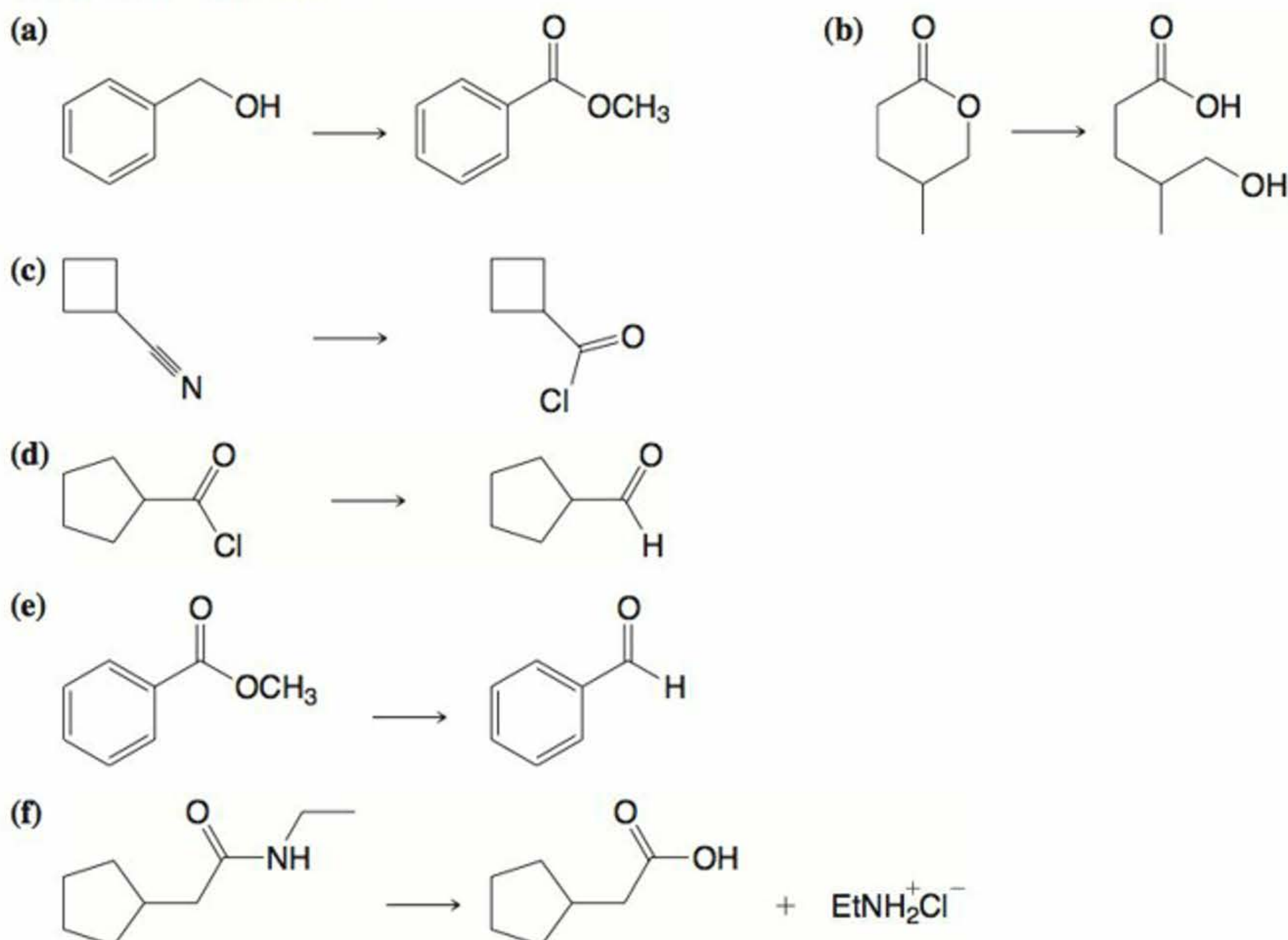
(e)


(f)


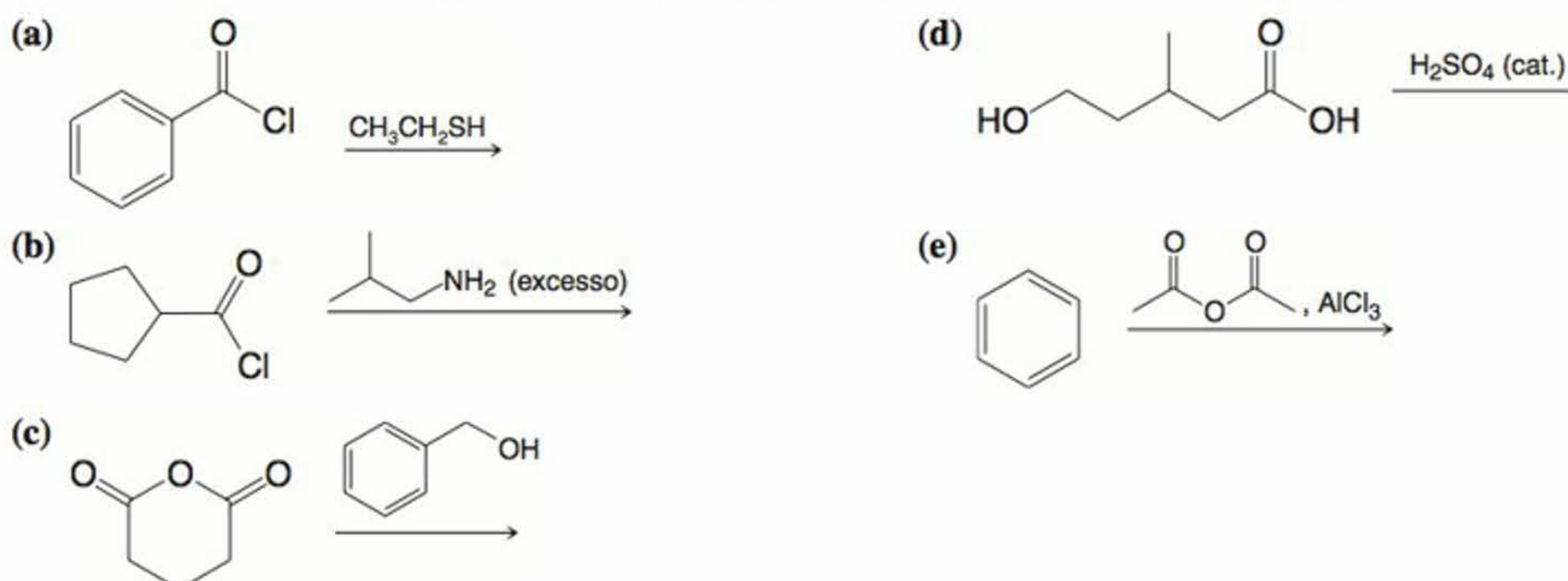
(g)


(h)


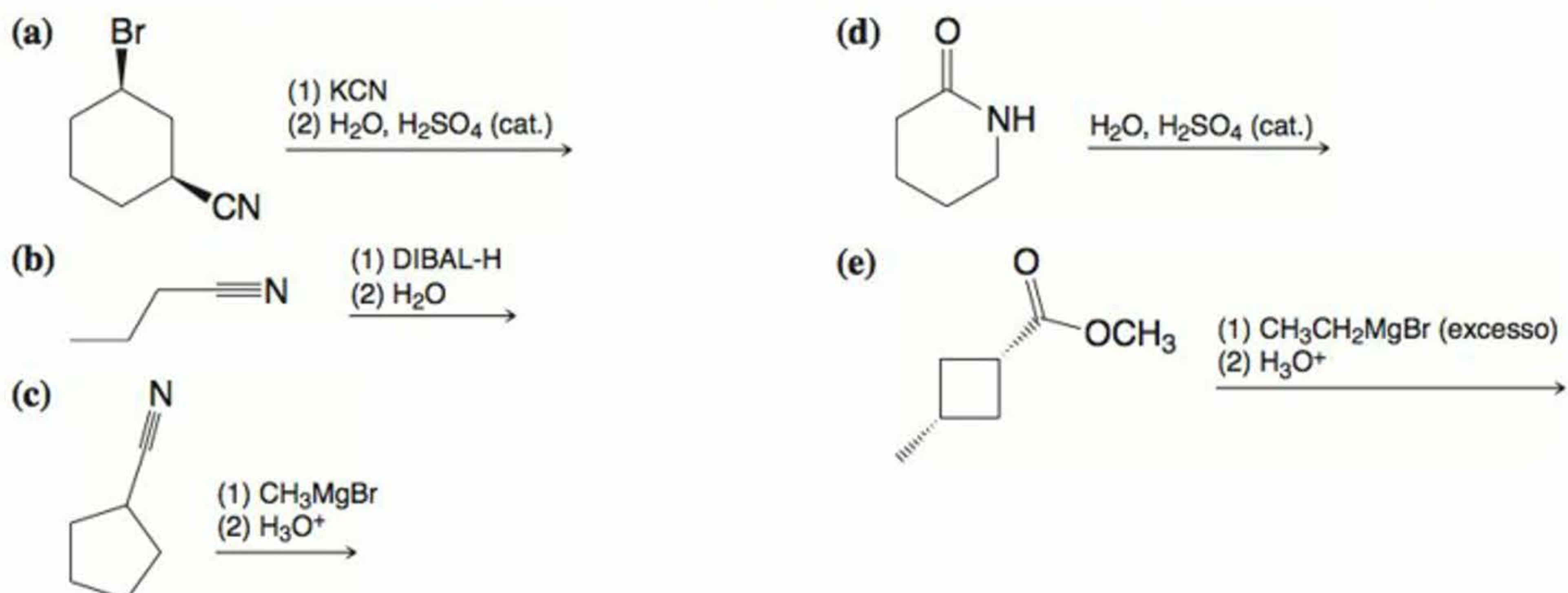
17.29 Indique os reagentes que permitem realizar cada uma das seguintes transformações. Pode ser necessária mais de uma reação em alguns casos.



17.30 Escreva fórmulas estruturais para os produtos orgânicos principais de cada uma das seguintes reações.



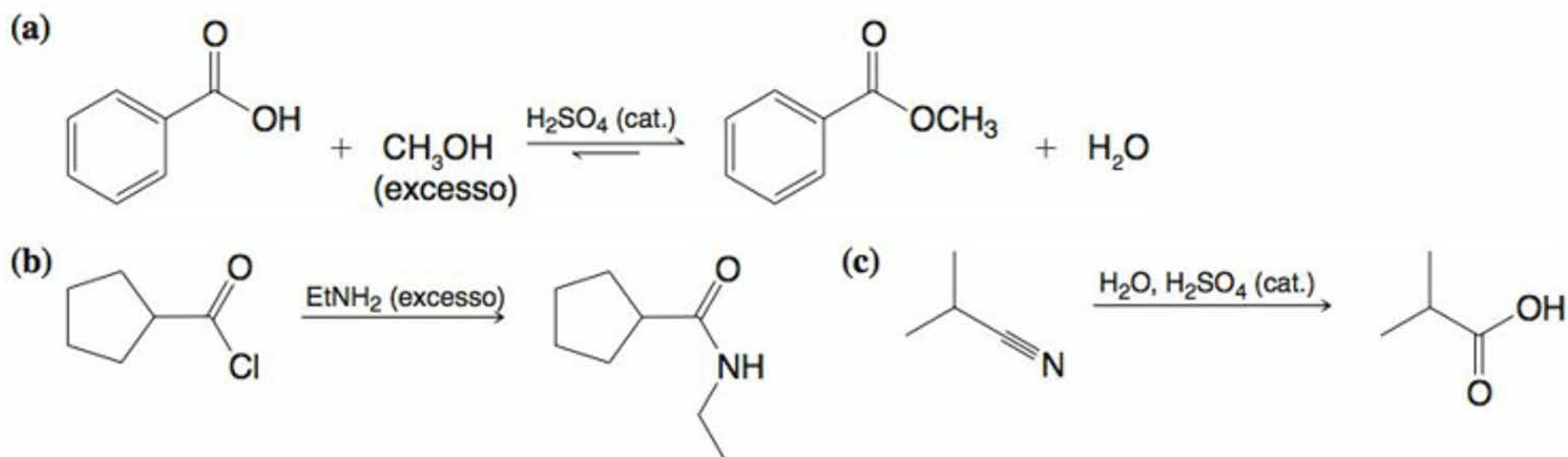
17.31 Escreva fórmulas estruturais para os produtos orgânicos principais de cada uma das seguintes reações.



MECANISMOS

17.32 Escreva mecanismos detalhados das hidrólises ácida e básica da propanamida.

17.33 Proponha um mecanismo detalhado para cada uma das seguintes reações:



17.34 Sob aquecimento, o ácido *cis*-4-hidroxiciclo-hexanocarboxílico forma uma lactona, mas o ácido *trans*-4-hidroxiciclo-hexanocarboxílico não forma. Explique.

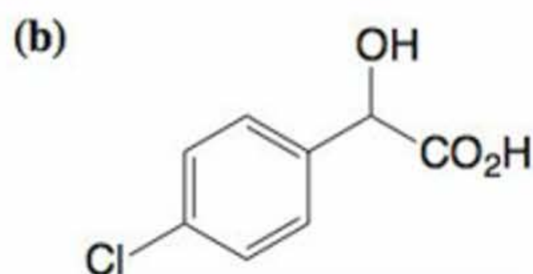
SÍNTESE

17.35 Mostre como o *p*-clorotolueno pode ser convertido a cada um dos seguintes compostos:

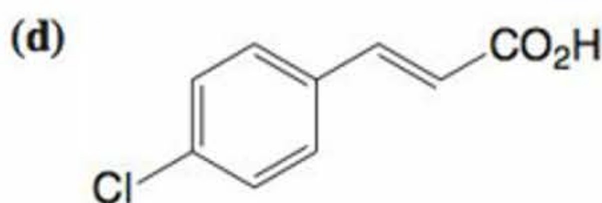
(a) Ácido *p*-clorobenzoico

(c) Ácido *p*-clorofenilacético

(b)

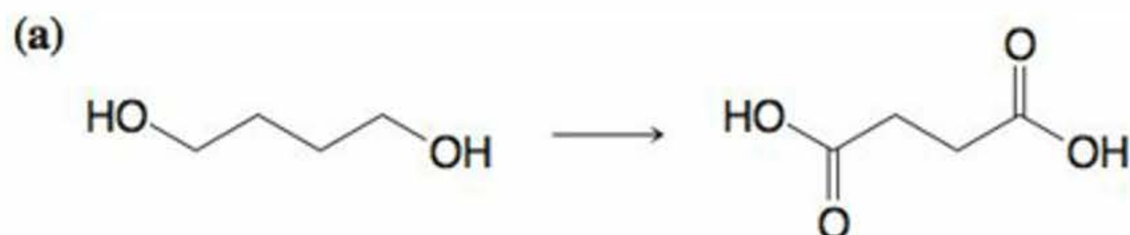


(d)

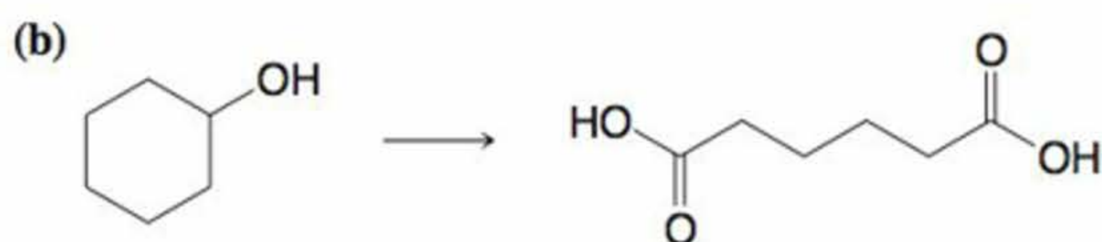


17.36 Indique os reagentes necessários para cada uma das seguintes sínteses. Pode ser necessária mais de uma etapa.

(a)



(b)



17.37 Mostre como o ácido pentanoico pode ser preparado a partir de cada um dos seguintes compostos:

(a) 1-Pentanol

(b) 1-Bromobutano (duas maneiras)

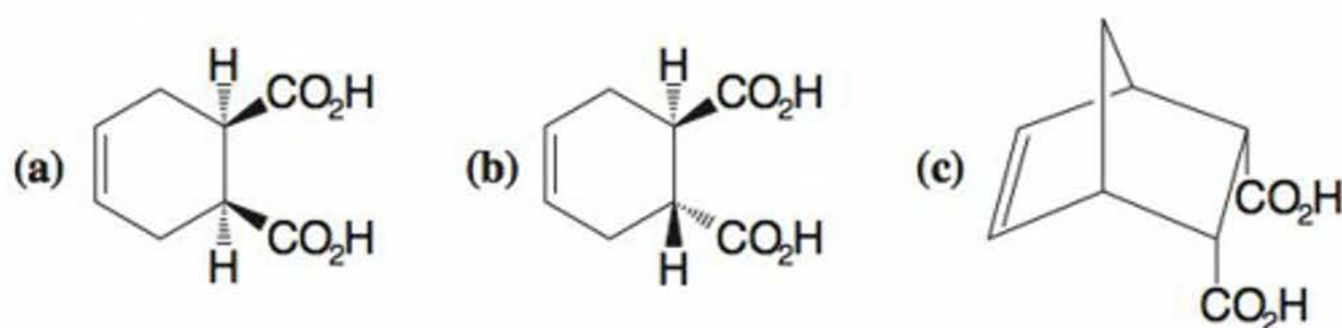
(c) 5-Deceno

(d) Pentanal

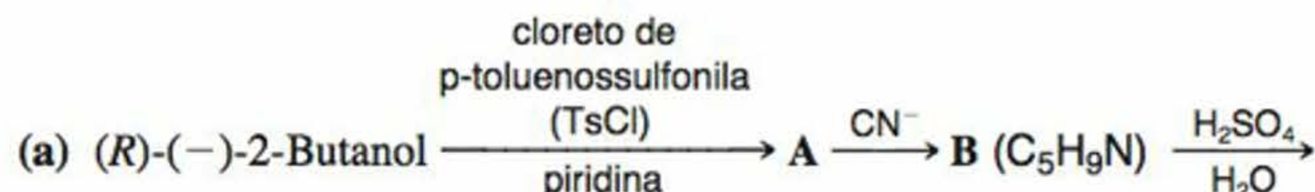
17.38 O princípio ativo do repelente de insetos "Off" é a *N,N*-dietil-*m*-toluamida, *m*-$CH_3C_6H_4CON(CH_2CH_3)_2$. Proponha uma síntese deste composto a partir do ácido 3-metilbenzoico (ácido *m*-toluico).

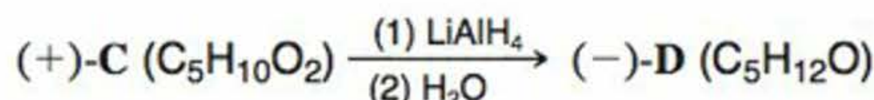
17.39 A partir do benzeno e do anidrido succínico, e utilizando quaisquer outros reagentes necessários, proponha uma síntese do 1-fenilnaftaleno.

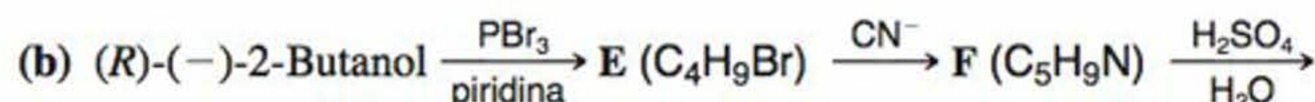
17.40 A partir do *cis*- ou do *trans*-$HO_2C—CH=CH—CO_2H$ (ou seja, do ácido maleico ou do ácido fumárico), e utilizando quaisquer outros compostos necessários, proponha sínteses para cada um dos seguintes compostos:

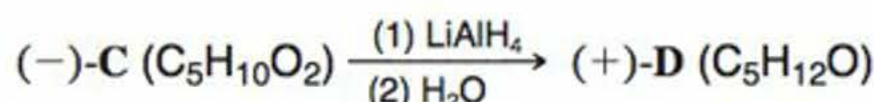


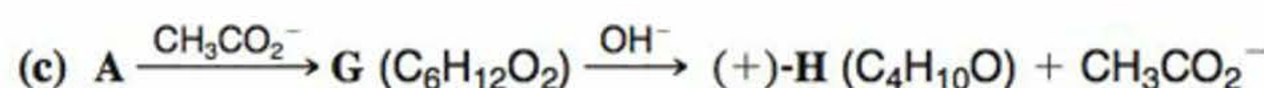
17.41 Dê as fórmulas estereoquímicas para os compostos **A–Q**:

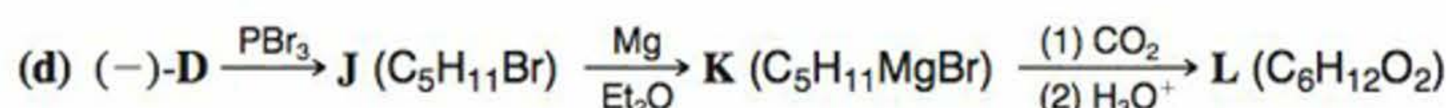


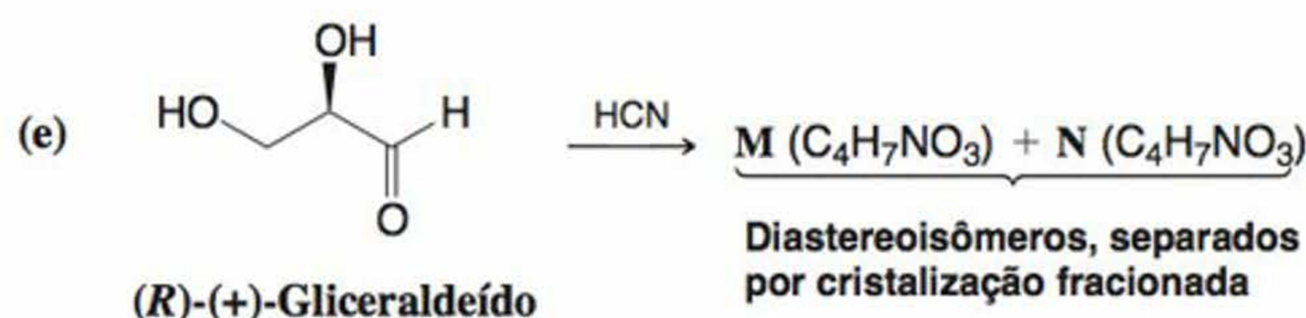


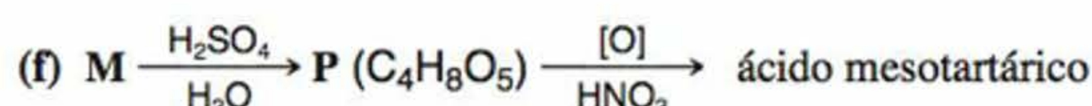


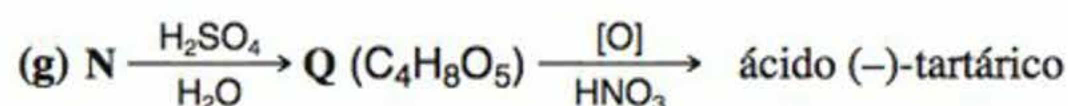




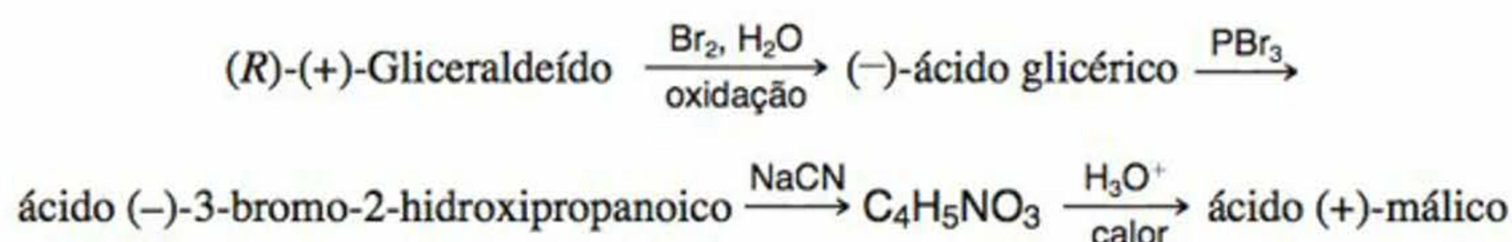








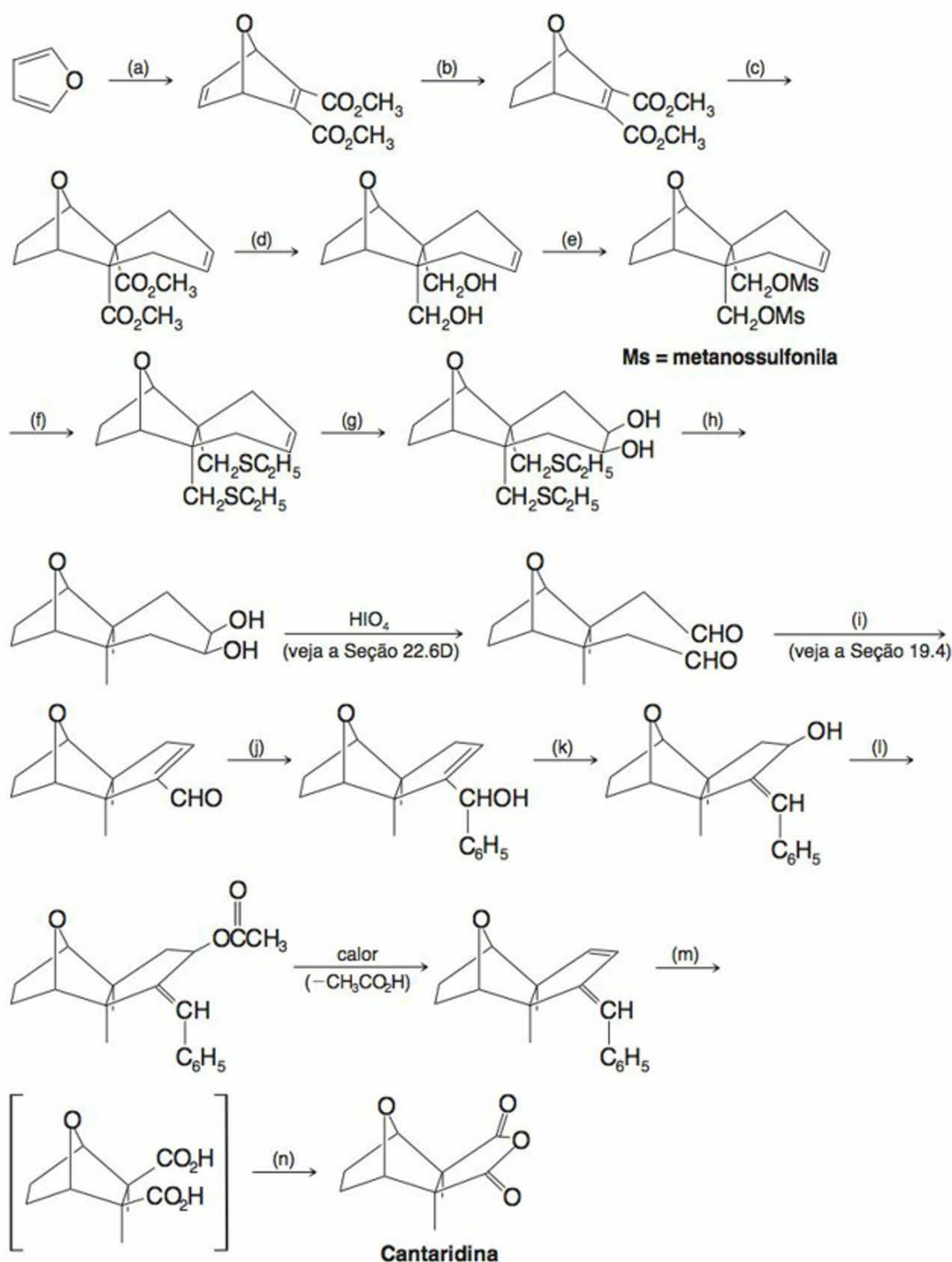
17.42 O (*R*)-(+)-Gliceraldeído pode ser transformado no ácido (+)-málico através da seguinte rota sintética. Dê as estruturas estereoquímicas para os produtos de cada etapa.



17.43 O (*R*)-(+)-gliceraldeído também pode ser transformado no ácido (–)-málico. Essa síntese inicia-se com a conversão do (*R*)-(+)-gliceraldeído ao ácido (–)-tartárico, como mostrado no Problema 17.41, itens (e) e (g). Então, efetua-se a reação do ácido (–)-tartárico com o tribrometo de fósforo para substituir um grupo alcoólico —OH por um grupo —Br. Essa etapa ocorre com inversão de configuração no carbono que sofre o ataque. O tratamento do produto dessa reação com sulfito de dimetila produz o ácido (–)-málico. **(a)** Proponha todas as etapas nessa síntese escrevendo as estruturas estereoquímicas para cada intermediário. **(b)** A etapa na qual o ácido (–)-tartárico é tratado com tribrometo de fósforo produz apenas um estereoisômero, muito embora existam dois grupos —OH substituíveis. Como isso é possível? **(c)** Suponha que a etapa na qual o ácido (–)-tartárico é tratado com tribrometo de fósforo tivesse ocorrido com estereoquímica "misturada", isto é, tanto com inversão quanto com retenção da configuração no carbono sob ataque. Quantos estereoisômeros seriam produzidos? **(d)** Que diferença isso teria causado no resultado global da síntese?

17.44 A cantaridina é um poderoso agente vesicante (provoca bolhas na pele e em mucosas), que pode ser isolado de besouros secos (*Cantharis vesicatoria*, ou "mosca espanhola"). Segue-se aqui a síntese estereoespecífica da

cantaridina realizada por Gilbert Stork (Universidade de Columbia). Forneça os reagentes que faltam nas etapas de (a) a (n):



ESPECTROSCOPIA

17.45 Os espectros no IV e de RMN de ^1H da fenacetina ($C_{10}H_{13}NO_2$) são fornecidos na Fig. 17.7. A fenacetina é um composto analgésico e antipirético e correspondia à letra P (de **p**henacetin) dos comprimidos A–P–C (**a**spirina–**f**enacetina–**c**afeína). (Por causa da sua toxicidade, a fenacetina não é mais utilizada como medicamento.) Quando a fenacetina é aquecida com solução aquosa de hidróxido de sódio, ela produz a fenetidina ($C_8H_{11}NO$) e acetato de sódio. Proponha estruturas para a fenacetina e a fenetidina.

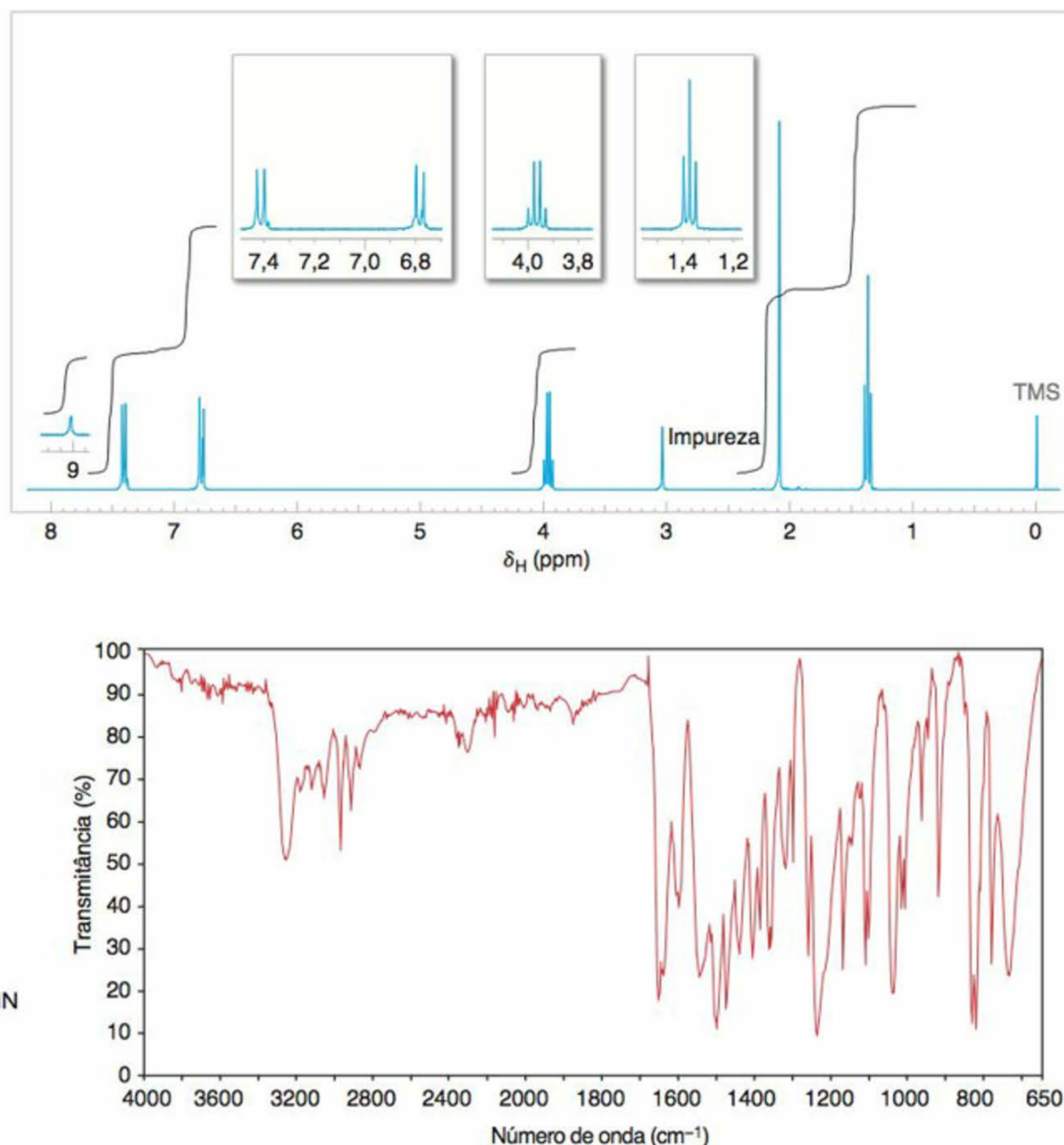


Figura 17.7 Espectros de RMN de ^{1}H de 300 MHz e no IV da fenacetina. As expansões dos sinais de RMN de ^{1}H são mostradas nos gráficos inseridos.

17.46 São fornecidos os espectros de RMN de ^{1}H e os picos de absorção da carbonila no IV de cinco compostos de acila. Proponha uma estrutura para cada um deles.

(a) $C_8H_{14}O_4$ — Espectro de RMN de ^{1}H — Espectro no IV

Tripleto	δ 1,2 (6H)	1740 cm^{-1}
Singleto	δ 2,5 (4H)	
Quarteto	δ 4,1 (4H)	

(b) $C_{11}H_{14}O_2$ — Espectro de RMN de ^{1}H — Espectro no IV

Dupleto	δ 1,0 (6H)	1720 cm^{-1}
Multipleto	δ 2,1 (1H)	
Dupleto	δ 4,1 (2H)	
Multipleto	δ 7,8 (5H)	

(c) $C_{10}H_{12}O_2$ — Espectro de RMN de ^{1}H — Espectro no IV

Tripleto	δ 1,2 (3H)	1740 cm^{-1}
Singleto	δ 3,5 (2H)	
Quarteto	δ 4,1 (2H)	
Multipleto	δ 7,3 (5H)	

(d) $C_2H_2Cl_2O_2$ — Espectro de RMN de ^{1}H — Espectro no IV

Singleto	δ 6,0	Pico largo em 2500–2700 cm^{-1}
Singleto	δ 11,70	1705 cm^{-1}

(e) $C_4H_7ClO_2$

Espectro de RMN de ^1H		Espectro no IV
Tripleto	δ 1,3	1745 cm^{-1}
Singleto	δ 4,0	
Quarteto	δ 4,2	

17.47 O composto **X** ($C_7H_{12}O_4$) é insolúvel em solução aquosa de bicarbonato de sódio. O espectro no IV de **X** tem um pico de absorção forte próximo a 1740 cm^{-1}, e o seu espectro de ^{13}C totalmente desacoplado do próton é fornecido na Fig. 17.8. Proponha uma estrutura para **X**.

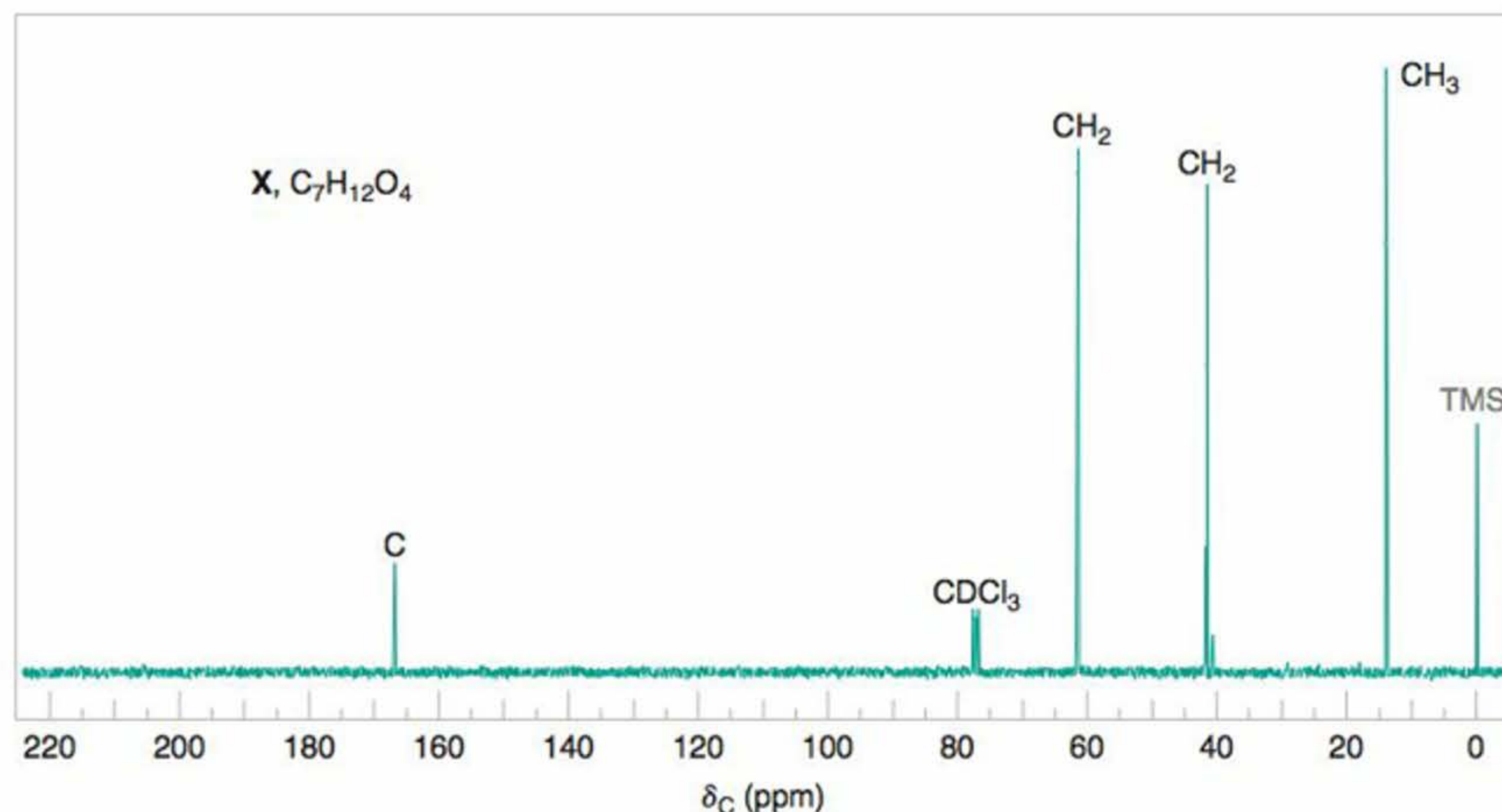


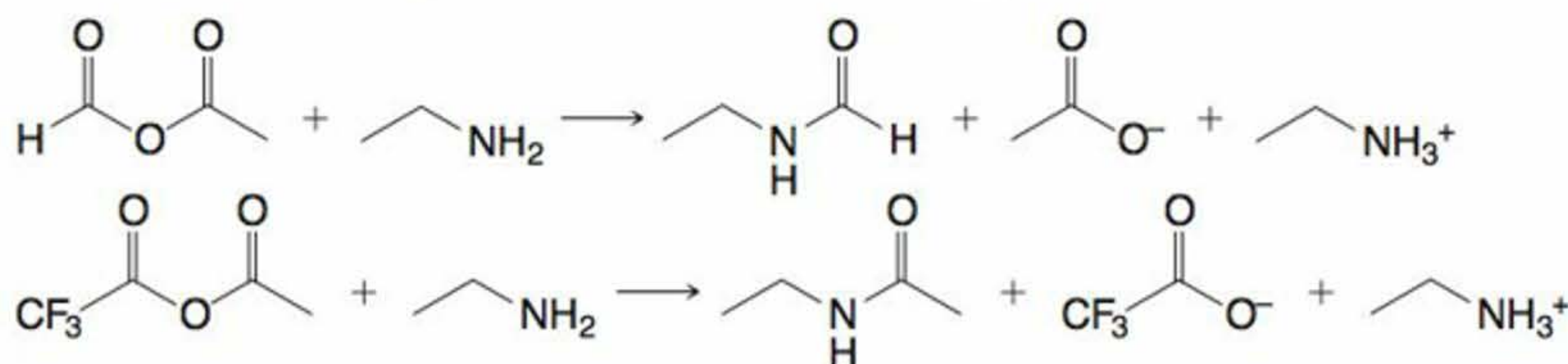
Figura 17.8 Espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado do próton do composto **X**, Problema 17.47. As informações obtidas dos espectros de RMN de ^{13}C/DEPT se encontram acima de cada pico.

17.48 O composto **Y** ($C_8H_4O_3$) dissolve-se lentamente quando aquecido com solução aquosa de bicarbonato de sódio. O espectro no IV de **Y** tem picos fortes em 1779 e em 1854 cm^{-1}. O espectro de ^{13}C totalmente desacoplado do próton de **Y** apresenta sinais em δ 125 (CH), 130 (C), 136 (CH) e 162 (C). A acidificação da solução aquosa de bicarbonato contendo **Y** produziu o composto **Z**. O espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado do próton de **Z** mostrou quatro sinais. Quando **Y** foi aquecido em etanol, formou-se um composto **AA**. O espectro de RMN de ^{13}C de **AA** mostrou 10 sinais. Proponha estruturas para **Y**, **Z** e **AA**.

Problemas de Desafio

17.49 O ceteno, $H_2C{=}C{=}O$, é um importante produto químico industrial. Preveja os produtos que serão formados quando o ceteno reage com **(a)** etanol, **(b)** ácido acético e **(c)** etilamina. (*Dica:* ocorre adição de Markovnikov.)

17.50 Dois anidridos assimétricos reagem com a etilamina como se segue:



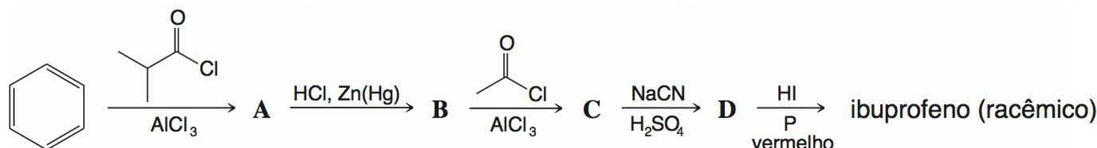
Explique os fatores que podem esclarecer a formação dos produtos em cada reação.

17.51 A partir do 1-naftol, sugira uma síntese alternativa do inseticida Sevin àquela apresentada Seção 17.9A.

17.52 Sugira uma síntese do ibuprofeno (Seção 5.11) a partir do benzeno, empregando a **clorometilação** como uma das etapas. A clorometilação é um caso especial da reação de Friedel–Crafts na qual uma mistura de HCHO e HCl, na presença de $ZnCl_2$, insere um grupo $—CH_2Cl$ em um anel aromático.



17.53 Uma síntese alternativa do ibuprofeno é apresentada a seguir. Forneça as fórmulas estruturais para os compostos **A–D**:



17.54 Como um método para a síntese do cinamaldeído (3-fenil-2-propenal), um químico tratou o 3-fenil-2-propen-1-ol com $K_2Cr_2O_7$ em ácido sulfúrico. O produto obtido da reação forneceu um sinal em δ 164,5 em seu espectro de RMN de ^{13}C. Alternativamente, quando o químico tratou o 3-fenil-2-propen-1-ol com PCC em CH_2Cl_2, o espectro de RMN de ^{13}C do produto mostrou um sinal em δ 193,8. (Todos os outros sinais nos espectros de ambos os compostos que apareceram correspondem a deslocamentos químicos similares.) **(a)** Qual reação produziu o cinamaldeído? **(b)** Qual foi o outro produto?

Problemas para Trabalho em Grupo

A Síntese Química de Peptídeos Os ácidos carboxílicos e derivados de acila do grupo funcional carboxílico são muito importantes na bioquímica. Por exemplo, o grupo funcional ácido carboxílico está presente na família de lipídeos chamada de ácidos graxos. Os lipídeos chamados de glicerídeos contêm o grupo funcional éster, um derivado dos ácidos carboxílicos. Além disso, toda a classe de biopolímeros denominada proteínas contém uniões do grupo funcional amida que se repetem. As amidas também são derivadas de ácidos carboxílicos. Tanto as sínteses de laboratório quanto bioquímica de proteínas requerem reações que envolvem substituição nos carbonos acílicos ativados.

Este Problema para Trabalho em Grupo foca a síntese química de pequenas proteínas, chamadas de peptídeos. A essência da síntese de um peptídeo ou uma proteína é a formação do grupo funcional amida através da reação de um derivado de ácido carboxílico ativado com uma amina.

Primeiramente, consideraremos as reações para a síntese química tradicional de peptídeos, e então olharemos as reações utilizadas na síntese automatizada de peptídeos em fase sólida. O método para a síntese de peptídeos em fase sólida foi inventado por R. B. Merrifield (Universidade de Rockfeller), pelo qual ele recebeu o Prêmio Nobel de Química de 1984. As reações de síntese de peptídeos em fase sólida são tão confiáveis que foram incorporadas em máquinas chamadas de sintetizadores de peptídeos (Seção 24.7D).]

1. A primeira etapa na síntese de peptídeo é bloquear (proteger) o grupo funcional amina de um aminoácido (um composto que contém os grupos funcionais amina e ácido carboxílico). Tal reação é mostrada na Seção 24.7C, na reação entre a Ala (alanina) e o cloroformiato de benzila. O grupo funcional formado na estrutura denominada Z-Ala é chamado de carbamato (ou uretano). (Z é um grupo benziloxicarbonila, $C_6H_5CH_2OC(=O)—$.)

(a) Escreva um mecanismo detalhado para a formação da Z-Ala a partir da Ala e do cloroformiato de benzila na presença de hidróxido.

(b) Na reação do item (a), por que o grupo amino atua como o nucleófilo preferencialmente sobre o ânion carboxilato?

(c) Outro grupo protetor amplamente utilizado é o grupo 9-fluoroenilmetoxicarbonila (Fmoc). O Fmoc é o grupo protetor mais frequentemente utilizado na síntese automatizada de peptídeo em fase sólida (veja item 4 a seguir). Escreva um mecanismo detalhado para a formação de um aminoácido protegido por Fmoc sob as condições fornecidas na Seção 24.7A.

2. A segunda etapa nas reações da Seção 24.7C é a formação de um anidrido misto. Escreva um mecanismo detalhado para a reação entre a Z-Ala e o cloroformiato de etila ($ClCO_2C_2H_5$) na presença de trietilamina para formar o anidrido misto. Qual é a finalidade dessa etapa?

3. A terceira etapa na sequência de reações na Seção 24.7C é aquela que realmente une o novo aminoácido (neste caso a leucina, abreviada como Leu) através de outro grupo funcional amida. Escreva um mecanismo detalhado para esta etapa (a partir do anidrido misto da Z-Ala até o Z-Ala-Leu). Mostre como o CO_2 e o etanol são formados no curso desse mecanismo.

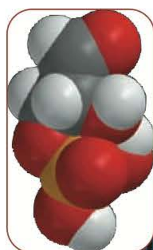
4. Uma sequência de reações normalmente utilizada para a síntese de peptídeos em fase sólida é mostrada na Seção 24.7D.

(a) Escreva um mecanismo detalhado para a etapa 1, na qual a diisopropilcarbodiimida é utilizada para unir o grupo carboxila do primeiro aminoácido (na forma protegida por Fmoc) a um grupo hidroxila no suporte polimérico sólido.

(b) A etapa 3 da síntese automatizada envolve a remoção do grupo Fmoc através da reação com piperidina (reação também mostrada na Seção 24.7A). Escreva um mecanismo detalhado para essa etapa.

18 Reações no Carbono α de Compostos Carbonilados

Enóis e Enolatos

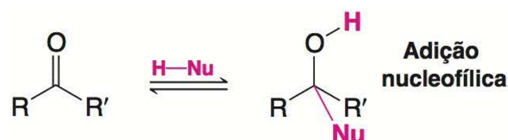


Gliceraldeído-3-fosfato (GAP).

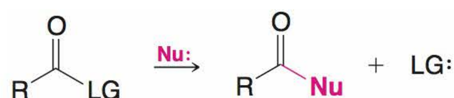


Quando nos exercitamos vigorosamente, nossos corpos dependem inteiramente do processo metabólico da glicólise para obter energia a partir da glicose. A glicólise quebra a glicose em duas moléculas de três átomos de carbono. Apenas uma dessas moléculas (o gliceraldeído-3-fosfato, GAP, mostrado na figura de abertura do capítulo) é diretamente capaz de prosseguir no caminho glicolítico. Contudo, a outra molécula de três carbonos (a di-hidroxiacetona-3-fosfato, DHAP) não é desperdiçada. Ela é convertida em uma segunda molécula de GAP através de um intermediário que é fundamental para nossos estudos neste capítulo — um enol (assim denominado porque o intermediário é um alq**en**o álco**ol**). Neste capítulo vamos estudar os enóis e enolatos, suas bases conjugadas.

No Capítulo 16 vimos como os aldeídos e cetonas sofrem adição nucleofílica em seus grupos carbonila. Por exemplo,



No Capítulo 17, vimos como a substituição pode ocorrer no grupo carbonila caso um grupo abandonador adequado esteja presente. Este tipo de reação é chamado de substituição na acila. Por exemplo,



(Etapas de transferência de prótons estão envolvidas em algumas reações de adição nucleofílica e substituição da acila, como foi detalhado nos Capítulos 16 e 17.)

Neste capítulo discutiremos reações derivadas da fraca acidez dos átomos de hidrogênio nos átomos de carbono adjacentes ao grupo carbonila α. Esses átomos de hidrogênio são chamados de $\boldsymbol{\alpha}$, e o carbono no qual eles estão ligados é chamado de $\boldsymbol{\alpha}$.



18.1 A Acidez dos Hidrogênios α dos Compostos Carbonílicos: Ânions Enolato

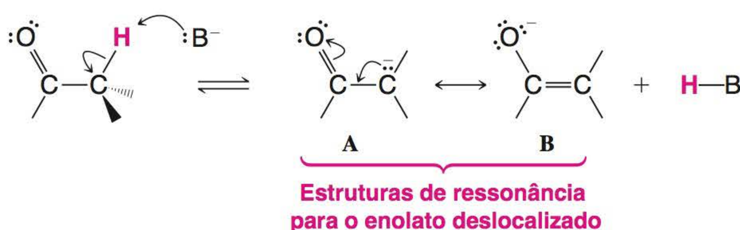
Quando dizemos que os hidrogênios α são ácidos, *queremos dizer que eles são anomalamente ácidos para átomos de hidrogênio ligados ao carbono*.

- Os valores de pK_a para os hidrogênios α da maioria dos aldeídos e cetonas simples são da ordem de 19–20 ($K_a = 10^{-19} - 10^{-20}$).

Isso significa que eles são mais ácidos do que os átomos de hidrogênio do etino, pK_a = 25 e são bem mais ácidos do que os hidrogênios do eteno (pK_a = 44) ou do etano (pK_a = 50).

As razões para a acidez anômala dos hidrogênios α dos compostos carbonílicos são simples.

- O grupo carbonila é fortemente retirador de elétrons (Seção 3.10B), e quando um composto carbonílico perde um próton α, o ânion que é produzido, chamado de **enolato**, é estabilizado por deslocalização.

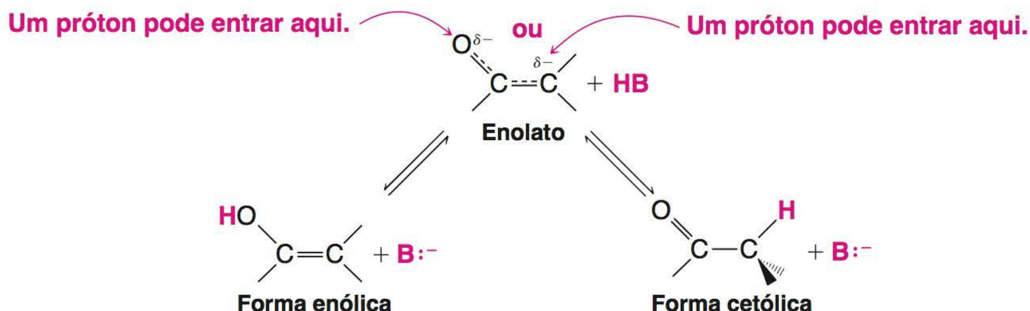


Duas estruturas de ressonância, **A** e **B**, podem ser escritas para o enolato. Na estrutura **A**, a carga negativa está no carbono, e na estrutura **B** a carga negativa está no oxigênio. Ambas as estruturas contribuem para o híbrido. Apesar de a estrutura **A** ser favorecida pela força da sua ligação π carbono–oxigênio em relação à ligação π carbono–carbono mais fraca de **B**, a estrutura **B** contribui mais para o híbrido porque o oxigênio, sendo altamente eletronegativo, é mais capaz de acomodar a carga negativa. Podemos representar o híbrido do enolato da seguinte maneira:



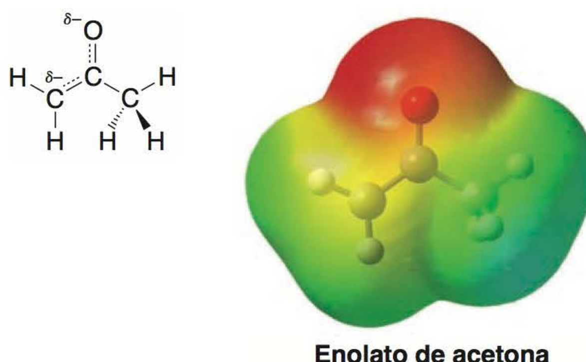
Quando esse enolato estabilizado por ressonância recebe um próton, ele pode fazê-lo de duas maneiras: pode receber o próton no carbono para formar o composto carbonílico original no que é chamado de **forma ceto** ou ele pode receber o próton no oxigênio para formar um **enol** (alqu**en**o álco**ol**):

- O enolato é a base conjugada de ambas as formas, ceto e enol.



Ambas as reações são reversíveis.

Um mapa de potencial eletrostático calculado para o enolato da acetona é mostrado a seguir. O mapa indica aproximadamente a região mais externa da densidade eletrônica (a superfície de van der Waals) do enolato da acetona. A cor vermelha próxima ao oxigênio é consistente com o fato de o oxigênio ser mais capaz de estabilizar o excesso de carga negativa do ânion. O amarelo no carbono de onde o hidrogênio α foi retirado indica que parte do excesso da carga negativa também está localizada lá. Essas implicações são paralelas às conclusões anteriores sobre a distribuição de carga no híbrido baseadas nos efeitos de deslocalização e eletronegatividade.



Enolato de acetona

18.2 *Tautômeros Cetólico e Enólico*

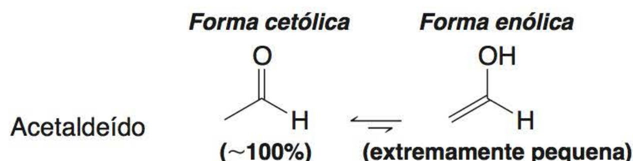
As formas cetólica e enólica de compostos carbonílicos são isômeros constitucionais, mas de um tipo especial. Uma vez que eles são facilmente interconvertidos na presença de traços de ácidos e bases, os químicos utilizam um termo especial para descrever esse tipo de isomerismo constitucional.

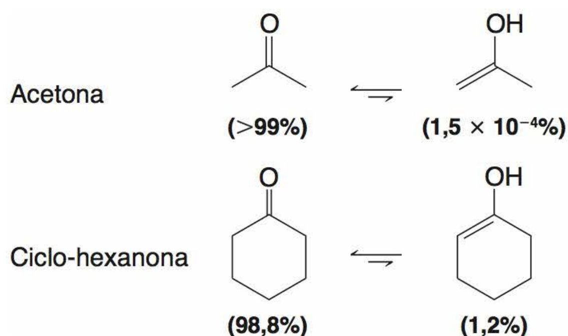
- As formas cetólica e enólica interconversíveis são chamadas de **tautômeros**, e sua interconversão é chamada de **tautomerização**.

Na maioria das circunstâncias, encontramos os tautômeros ceto–enólicos em um estado de equilíbrio. (As superfícies das vidrarias comuns de laboratório são capazes de catalisar a interconversão e estabelecer o equilíbrio.) Para compostos monocarbonílicos simples, tais como a acetona e o acetaldeído, a quantidade da forma enólica presente em equilíbrio é *muito pequena*. Na acetona, ela é bem menor do que 1%; no acetaldeído a concentração de enol é pequena demais para ser detectada. A maior estabilidade das seguintes formas ceto de compostos monocarbonílicos pode estar relacionada com a maior força da ligação π carbono–oxigênio comparada à ligação π carbono–carbono (~364 *versus* ~250 kJ mol^{-1}):

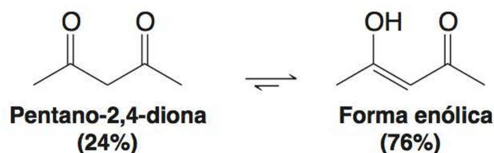
Dica Útil

Os tautômeros ceto–enólicos não são estruturas de ressonância. Eles são isômeros constitucionais em equilíbrio (geralmente favorecendo à forma ceto).

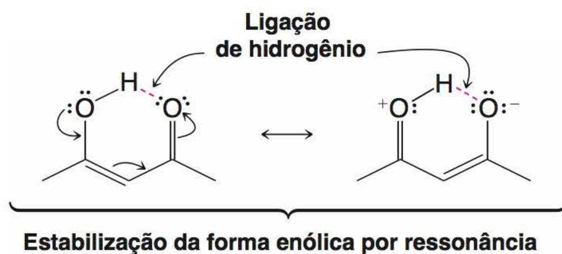




Nos compostos cujas moléculas têm dois grupos carbonila separados por um átomo de carbono (chamados de compostos β-dicarbonílicos), a quantidade de enol presente em equilíbrio é bem maior. Por exemplo, o pentano-2,4-diona existe na forma enólica na proporção de 76%:



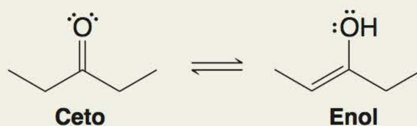
- A maior estabilidade da forma enólica dos compostos β-dicarbonílicos pode ser atribuída à estabilidade ganha através da estabilização por ressonância das ligações duplas conjugadas e (em uma forma cíclica) através da ligação de hidrogênio:



Problema Resolvido 18.1

Escreva as estruturas em bastão para as formas cetólica e enólica da 3-pentanona.

RESPOSTA



Problema de Revisão 18.1

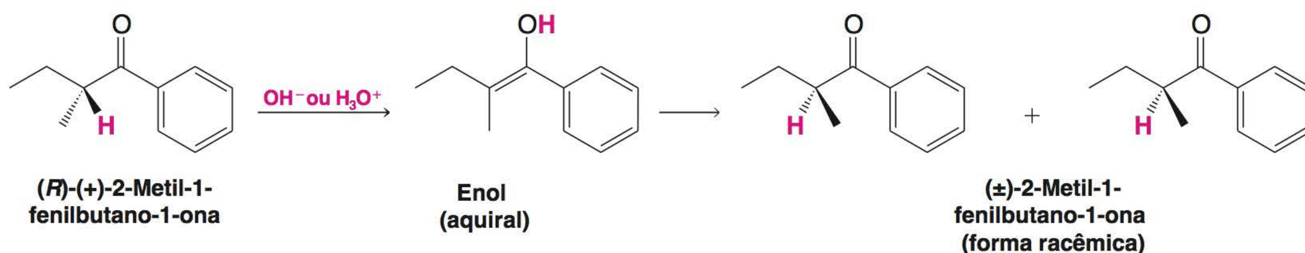
Para todos os propósitos práticos, o composto ciclo-hexa-2,4-dien-1-ona existe totalmente na sua forma enólica. Escreva a estrutura da ciclo-hexa-2,4-dien-1-ona e da sua forma enólica. Qual fator especial explica a estabilidade da forma enólica?

18.3 *Reações via Enóis e Enolatos*

18.3A Racemização

Quando uma solução de (*R*)-(+)-2-metil-1-fenilbutan-1-ona (veja a reação a seguir) em etanol aquoso é tratada com ácidos ou bases, a solução perde gradativamente a sua atividade ótica. Após um tempo, o isolamento da cetona mostra que ela foi completamente racemiza-

da. A forma (+) da cetona foi convertida em uma mistura equimolar de seus enantiômeros através de sua forma enólica.



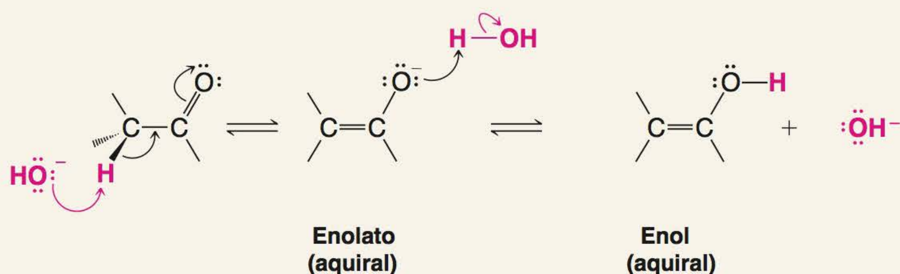
- A racemização no carbono α ocorre na presença de ácidos ou bases porque a forma cetólica muda lenta, mas reversivelmente, para a sua forma enólica *e o enol é aquiral*. Quando o enol reverte para a forma ceto, ele produz quantidades iguais dos dois enantiômeros:

Uma base catalisa a formação de um enol através da formação intermediária de um ânion enolato.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Enolização Catalisada por Base

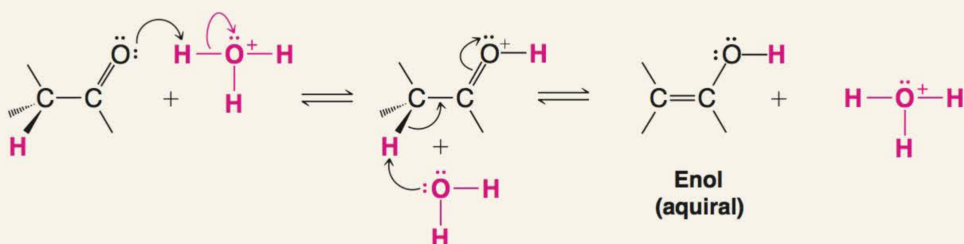


Um ácido pode catalisar a enolização da seguinte maneira.

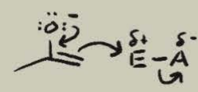


UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Enolização Catalisada por Ácido

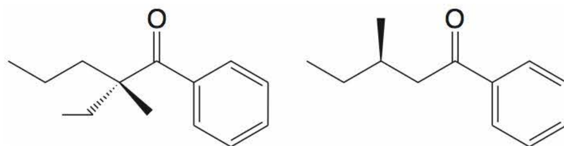


Nas cetonas acíclicas, o enol ou o ânion enolato formado pode ser (*E*) ou (*Z*). A protonação em uma face do isômero (*E*) e a protonação no mesmo lado do isômero (*Z*) produz enantiômeros.



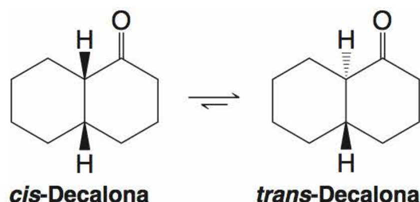
Problema de Revisão 18.2

As cetonas oticamente ativas como as seguintes sofreriam racemização catalisada por ácido ou por base? Explique sua resposta.



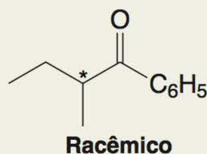
- Os diasteroisômeros que diferem na configuração em apenas um de vários centros de quiralidade são algumas vezes chamados de **epímeros**.

A tautomerização ceto–enólica pode, às vezes, ser utilizada para converter um epímero menos estável em um mais estável. Esse processo de equilíbrio é um exemplo da **epimerização**. Um exemplo é a epimerização da *cis*-decalona na *trans*-decalona:

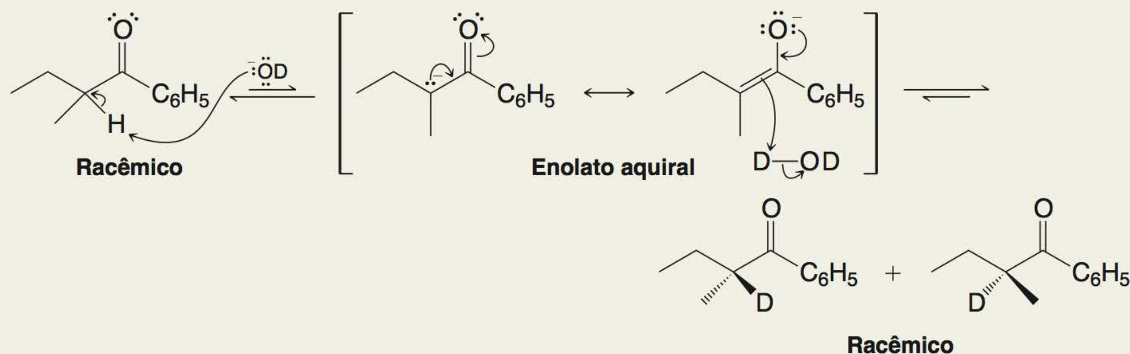


Problema Resolvido 18.2

Quando a 2-metil-1-fenilbutan-1-ona é tratada com NaOD na presença de D_2O, é formado um composto marcado com deutério como uma forma racêmica. Escreva um mecanismo que explique este resultado.



ESTRATÉGIA E RESPOSTA Qualquer um dos enantiômeros da cetona pode transferir um próton α para o íon ^{-}OD para formar um enolato aquiral que pode aceitar um deutério e formar uma mistura racêmica de produtos marcados com deutério.

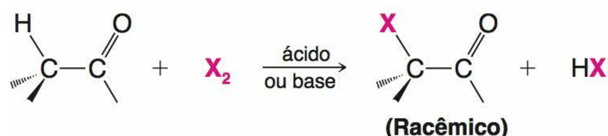


Problema de Revisão 18.3

Escreva um mecanismo utilizando o etóxido de sódio em etanol para a epimerização da *cis*-decalona na *trans*-decalona. Desenhe as estruturas conformacionais que mostrem por que a *trans*-decalona é mais estável do que a *cis*-decalona. Você pode achar útil examinar também os modelos moleculares compactos da *cis*- e *trans*-decalona.

18.3B Halogenação no Carbono α

- Os compostos carbonílicos que têm um hidrogênio α podem sofrer substituição no carbono α na presença de ácido ou de base.



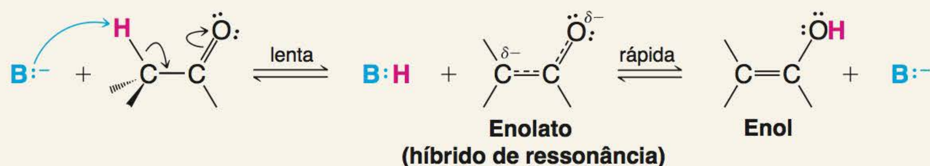
Halogenação Promovida por Base Na presença de bases, a halogenação ocorre através da formação lenta de um ânion enolato ou de um enol seguida por uma reação rápida do ânion enolato ou do enol com o halogênio.



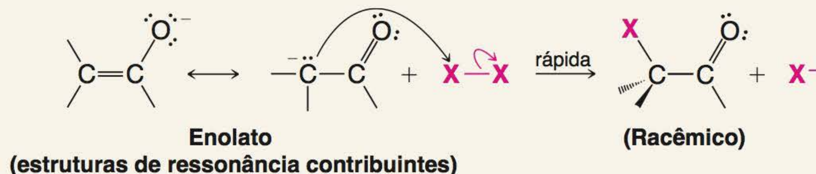
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Halogenação de Aldeídos e Cetonas Promovida por Base

Etapa 1



Etapa 2



Como veremos na Seção 18.3C, podem ocorrer halogenações múltiplas.

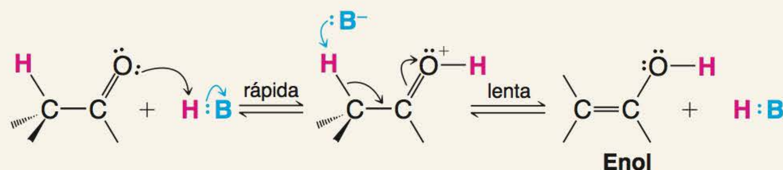
Halogenação Catalisada por Ácido Na presença de ácidos, a halogenação ocorre através da formação lenta de um enol seguida pela reação rápida do enol com o halogênio.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Halogenação de Aldeídos e Cetonas Catalisada por Ácido

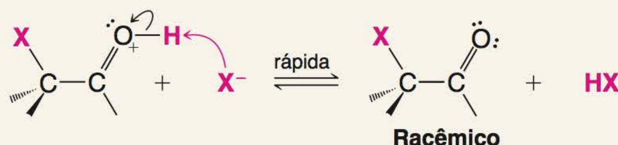
Etapa 1



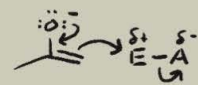
Etapa 2



Etapa 3



Parte da evidência que apoia esses mecanismos vem de estudos de cinética de reação. Tanto a halogenação de cetonas promovida por base quanto a catalisada por ácido *mostram*



velocidades iniciais que são independentes da concentração do halogênio. Os mecanismos que escrevemos estão de acordo com essa observação: em ambos os casos a etapa lenta do mecanismo ocorre antes da intervenção do halogênio. (Essas velocidades iniciais também são independentes da natureza do halogênio; veja o Problema de Revisão 18.5.)

Problema de Revisão 18.4

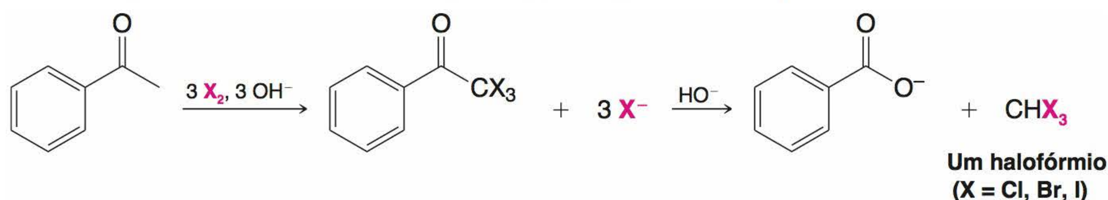
Por que dizemos que a halogenação de cetonas em uma base é "promovida por base" em vez de "catalisada por base"?

Problema de Revisão 18.5

Evidências adicionais para os mecanismos de halogenação que acabamos de apresentar vêm dos seguintes fatos: **(a)** A 2-metil-1-fenilbutan-1-ona oticamente ativa sofre racemização catalisada por ácido a uma velocidade exatamente equivalente à velocidade na qual ela sofre halogenação catalisada por ácido. **(b)** A 2-metil-1-fenilbutan-1-ona sofre iodação catalisada por ácido na mesma velocidade com que ela sofre bromação catalisada por ácido. **(c)** A 2-metil-1-fenilbutan-1-ona sofre troca de hidrogênio por deutério catalisada por base na mesma velocidade com que ela sofre halogenação promovida por base. Explique como cada uma dessas observações apoia os mecanismos que apresentamos.

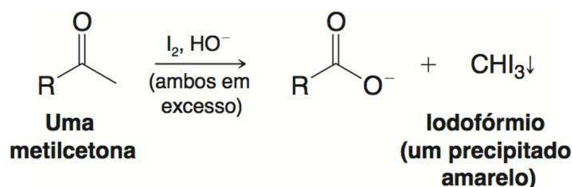
18.3C A Reação do Halofórmio

Quando metil cetonas reagem com halogênios na presença de base, sempre ocorrem halogenações múltiplas no carbono do grupo metila. As halogenações múltiplas ocorrem porque a introdução do primeiro halogênio (devido à sua eletronegatividade) torna o restante dos hidrogênios α no carbono metila mais ácido. Entretanto, o grupo CX_3 ligado à carbonila pode ser um grupo abandonador. Assim, quando o hidróxido é a base, ocorre uma reação de substituição na acila que leva a um sal carboxilato e a um halogênio (CHX_3, por exemplo, clorofórmio, bromofórmio ou iodofórmio). A reação a seguir é um exemplo.



A reação de halofórmio é um dos raros casos em que um carbânion atua como um grupo abandonador. Isso ocorre porque o ânion trialometila é anomalamente estável; sua carga negativa é dispersa pelos três átomos de halogênio negativo (quando X = Cl, o ácido conjugado, $CHCl_3$, tem pK_a = 13,6). Na última etapa, ocorre uma transferência de próton entre o ácido carboxílico e o ânion trialometila.

A **reação de halofórmio** é de utilidade sintética como uma maneira de converter metil cetonas em ácidos carboxílicos. Quando a reação de halofórmio é utilizada na síntese, o cloro e o bromo são mais comumente utilizados como o halogênio. O clorofórmio ($CHCl_3$) e o bromofórmio ($CHBr_3$) são ambos líquidos, os quais são imiscíveis com água e facilmente separáveis da solução aquosa contendo o ânion carboxilato. Quando o iodo é o halogênio, obtém-se iodofórmio (CHI_3), um sólido amarelo-brilhante. Essa versão é a base de um teste de classificação de laboratório para metil cetonas e álcoois metílicos secundários (os quais são primeiramente oxidados a metil cetonas sob as condições da reação):

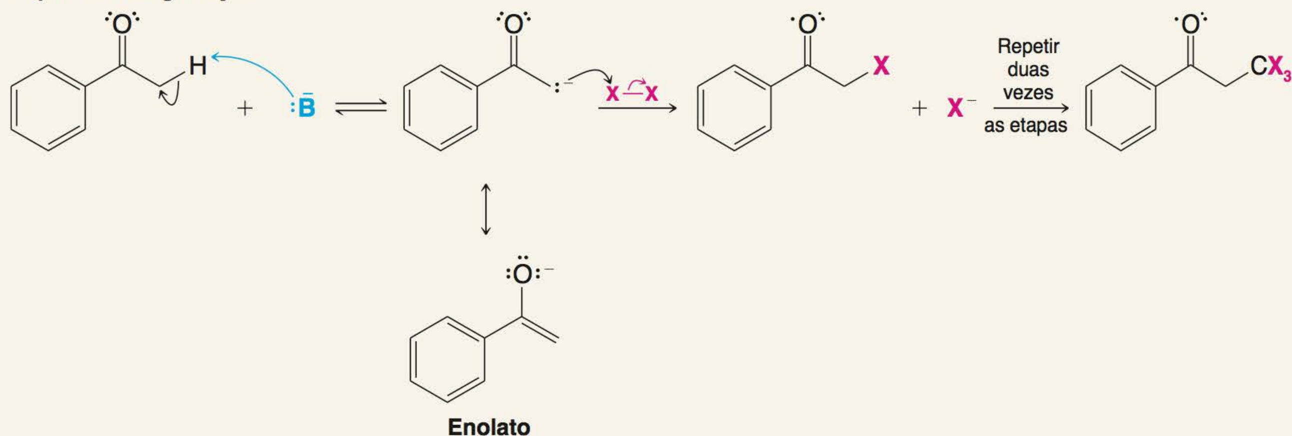




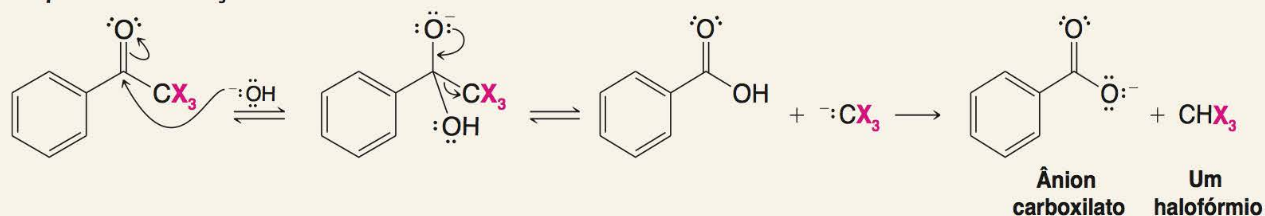
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

A Reação de Halofórmio

Etapa de Halogenação



Etapa de Substituição na Acila





A QUÍMICA DE ...

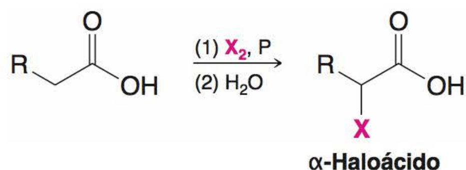
O Clorofórmio na Água Potável

Quando a água é clorada para purificá-la para o consumo público, o clorofórmio é produzido a partir de impurezas orgânicas na água via reação de halofórmio. (Muitas dessas impurezas orgânicas são naturais, como as substâncias húmicas.) A presença de clorofórmio na água pública é preocupante tanto para as estações de tratamento de água quanto para autoridades ambientais, porque o clorofórmio é carcinogênico. Desse modo, a tecnologia que resolve um problema cria outro. Vale a pena lembrar, no entanto, que antes de a cloração da água ser introduzida, milhares de pessoas morriam em epidemias de doenças tais como cólera e disenteria.

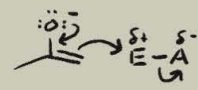
18.3D Ácidos α-Halocarboxílicos: A Reação de Hell–Volhard–Zelinski

Os ácidos carboxílicos que contêm átomos de hidrogênio α reagem com bromo ou cloro na presença de fósforo (ou de um haleto de fósforo) para dar ácidos α-halocarboxílicos através de uma reação conhecida como a reação de Hell–Volhard–Zelinski (ou HVZ).

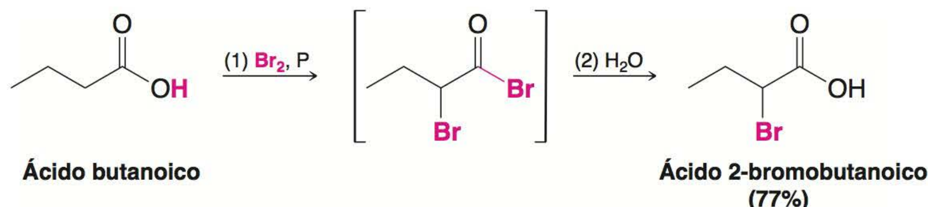
Reação Geral



α-Haloácido

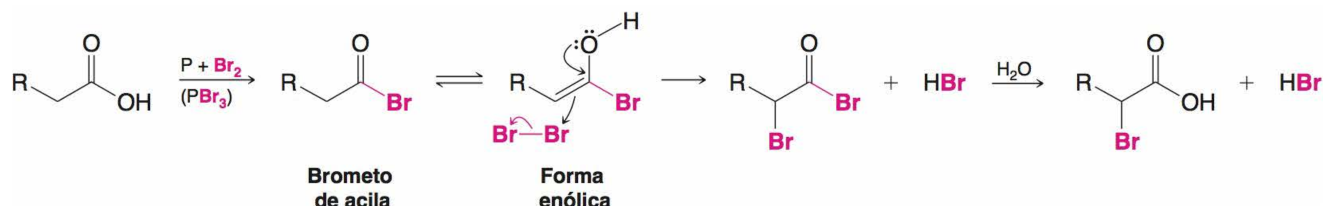


Exemplo Específico

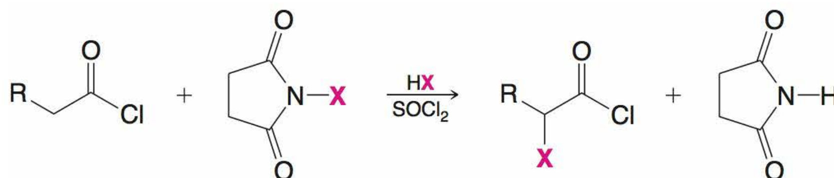


Se mais de um equivalente molar de bromo ou cloro é usado na reação, os produtos obtidos são α-α-dialoácidos ou α-α-α-trialoácidos.

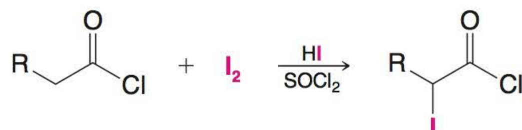
Etapas importantes na reação são a formação de um haleto de acila e de um enol derivado do haleto de acila. O haleto de acila é crucial, porque os ácidos carboxílicos não formam enóis prontamente, já que o próton do ácido carboxílico é removido antes do hidrogênio α. Os haletos de acila não possuem o hidrogênio do ácido carboxílico.



Um método alternativo para α-halogenação foi proposto por D. N. Harpp (McGill University). Cloretos de acila, formados *in situ* pela reação do ácido carboxílico com $SOCl_2$, são tratados com a *N*-halossuccinimida e um traço de HX para produzir cloretos de α-cloro e α-bromoacila.

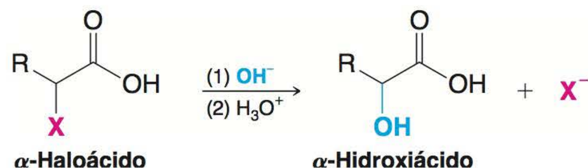


Os cloretos de α-iodoacila podem ser obtidos usando-se iodo molecular em uma reação semelhante.

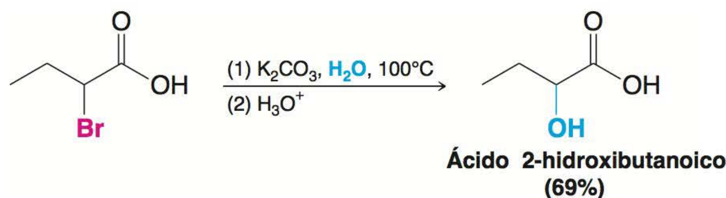


Os α-haloácidos são importantes intermediários sintéticos porque eles são capazes de reagir com diversos nucleófilos:

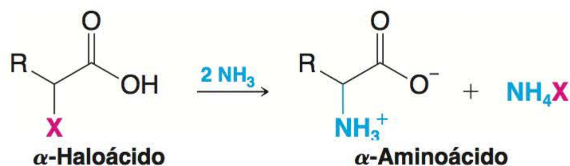
Conversão a α-Hidroxiácidos



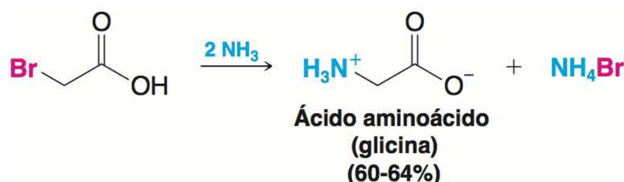
Exemplo Específico



Conversão a α-Aminoácidos

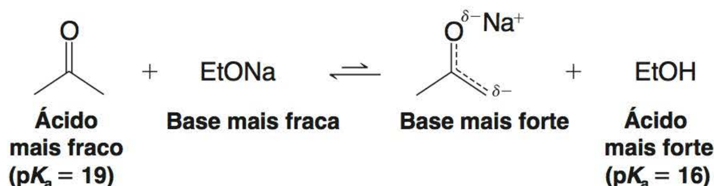


Exemplo Específico

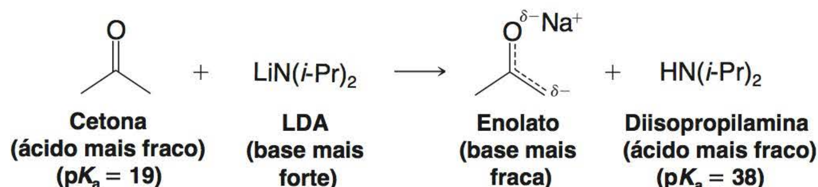


18.4 *Enolatos de Lítio*

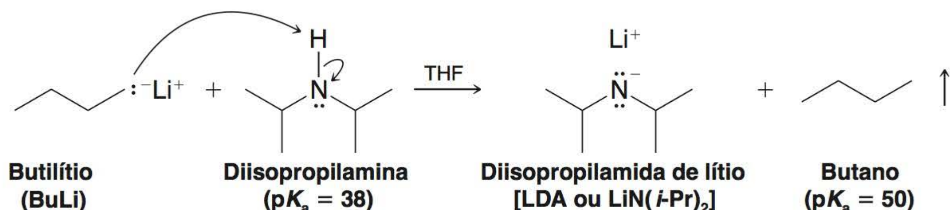
A posição de equilíbrio pela qual um enolato se forma depende da força da base usada. Se a base empregada é mais fraca que o enolato, o equilíbrio se encontra à esquerda. Este é o caso, por exemplo, quando uma cetona é tratada com etóxido de sódio em etanol.



Por outro lado, se uma base muito forte é usada, o equilíbrio se encontra à direita. Uma base forte muito útil para converter compostos carbonílicos a enolatos é a **diisopropilamida de lítio (LDA)** ou LiN(i-Pr)$_2$:

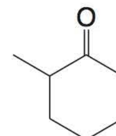


- A diisopropilamida de lítio (LDA) pode ser preparada dissolvendo-se diisopropilamina em um solvente como o dietil éter ou THF e tratando-a com um alquil-lítio:

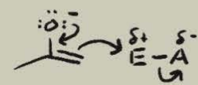


18.4A Formação Regiosseletiva de Enolatos

Uma cetona assimétrica como a 2-metilciclo-hexanona pode formar dois possíveis enolatos, que surgem da remoção de um hidrogênio α de um ou outro lado do grupo carbonila. Qual enolato predomina na reação depende se o enolato é formado sob condições que favoreçam o equilíbrio ácido–base.



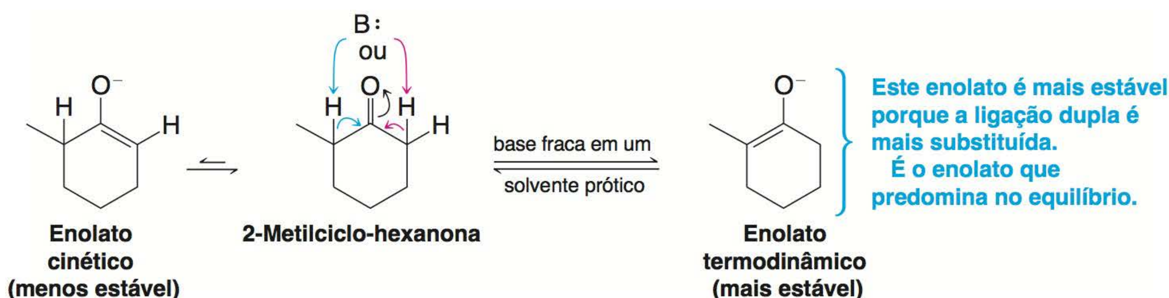
2-Metilciclo-hexanona



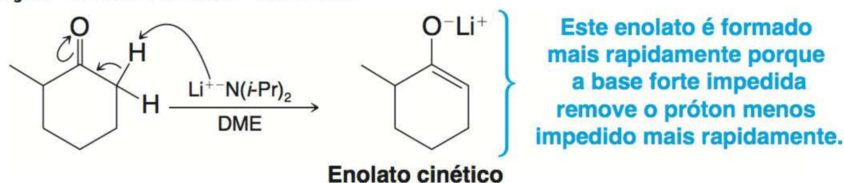
- O **enolato termodinâmico** é o mais estável dos enolatos possíveis. A estabilidade do enolato é determinada da mesma forma que para os alquenos, ou seja, o enolato mais substituído é o mais estável.
- O **enolato termodinâmico** predomina sob condições em que o equilíbrio de desprotonação permite a interconversão entre os enolatos possíveis, de tal forma que eventualmente o enolato mais estável existe em maior concentração. Este é o caso quando o pK_a do ácido conjugado da base é semelhante ao pK_a do hidrogênio α do composto carbonílico. O uso do hidróxido ou de um alcóxido em um solvente prótico favorece a formação do enolato termodinâmico.
- O **enolato cinético** é aquele que é formado mais rapidamente. É normalmente formado pela remoção do hidrogênio α menos estericamente impedido.
- O **enolato cinético** predomina sob condições que não favorecem o equilíbrio entre os enolatos possíveis. O uso de uma base muito forte e estericamente impedida em um solvente aprótico, como o LDA em tetraidrofurano (THF) ou dimetoxietano (DME) favorece a formação do enolato cinético.

As condições que favorecem a formação dos enolatos termodinâmico e cinético a partir da 2-metilciclo-hexanona estão ilustradas a seguir.

Formação de um Enolato Termodinâmico



Formação de um Enolato Cinético

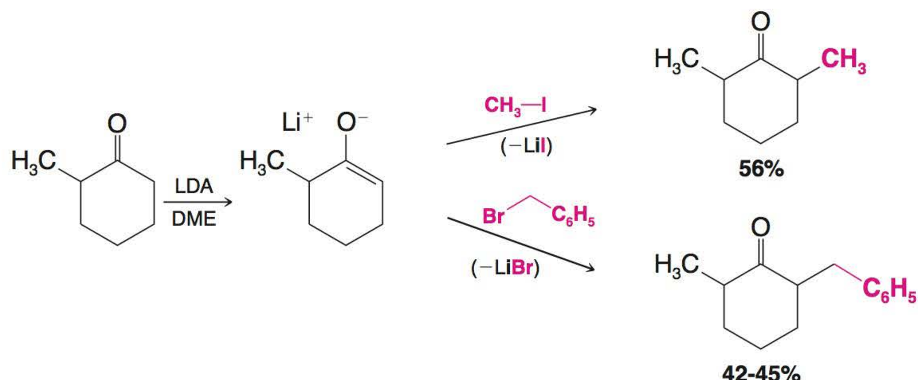


18.4B Alquilação Direta de Cetonas via Enolatos de Lítio

A formação de enolatos de lítio usando diisopropilamida de lítio fornece um modo útil de alquilar cetonas de forma regiosseletiva. Por exemplo, o enolato de lítio formado a partir da 2-metilciclo-hexanona pode ser metilado ou benzilado no carbono α menos impedido permitindo-se que ele reaja com o LDA seguido de iodeto de metila ou brometo de benzila, respectivamente:

Dica Útil

A alquilação dos enolatos de lítio é um método útil de síntese.



Dica Útil

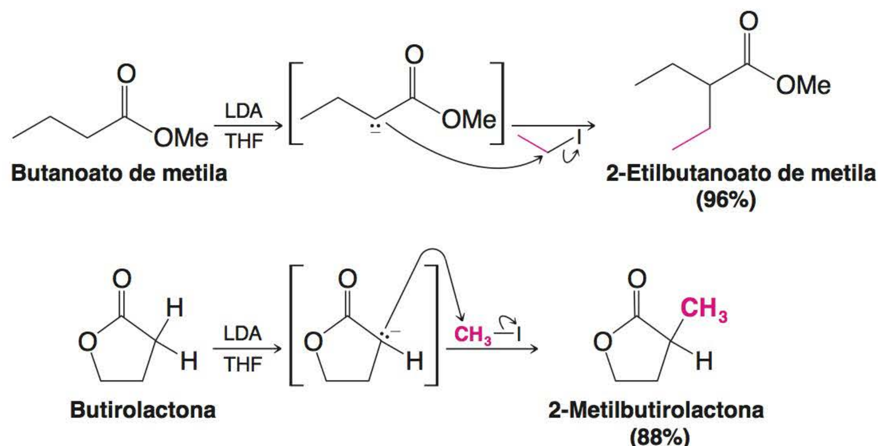
A escolha adequada do agente alquilante é a chave para a alquilação bem-sucedida do enolato de lítio.

Entretanto, reações de alquilação como essas têm uma importante limitação, porque elas são reações S_N2, e também porque os enolatos são bases fortes.

- A alquilação bem-sucedida ocorre somente quando são usados haletos de alquila primários, haletos benzílicos primários ou haletos alílicos primários. Com haletos secundários e terciários, a eliminação se torna o caminho principal da reação.

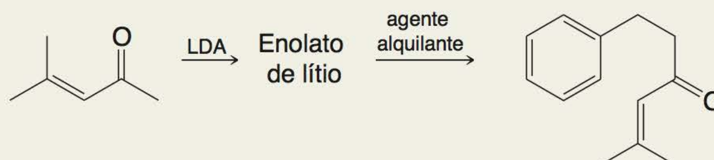
18.4C Alquilação Direta de Ésteres

Exemplos da **alquilação direta** de ésteres são mostrados a seguir. No segundo exemplo, o éster é uma lactona (Seção 17.7C):

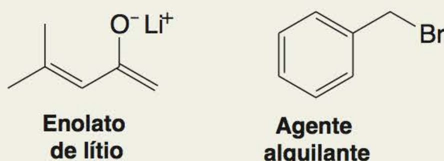


Problema Resolvido 18.3

A síntese a seguir ilustra a alquilação de uma cetona via um enolato de lítio. Dê as estruturas do enolato e do agente alquilante.

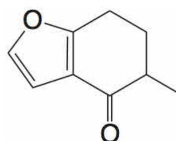


RESPOSTA

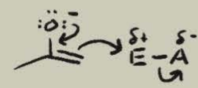


Problema de Revisão 18.6

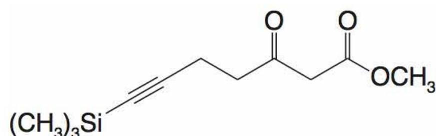
(a) Escreva uma reação que envolva um enolato de lítio para a introdução do grupo metila no seguinte composto (um intermediário em uma síntese do cafestol, um agente anti-inflamatório encontrado nos grãos do café, realizada por E. J. Corey):



(b) Dienolatos podem ser formados a partir de β-cetoésteres usando-se dois equivalentes de LDA. O dienolato pode, então, ser alquilado seletivamente no mais básico dos dois

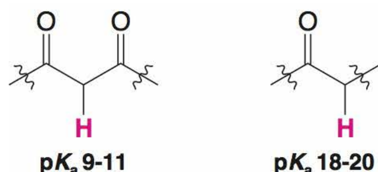


carbonos do enolato. Escreva uma reação para a síntese do seguinte composto usando um dienolato e o haleto de alquila adequado:

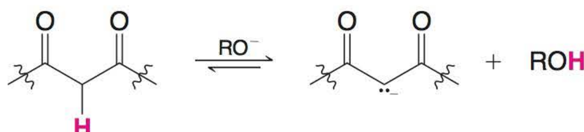


18.5 *Enolatos de Compostos β-Dicarbonílicos*

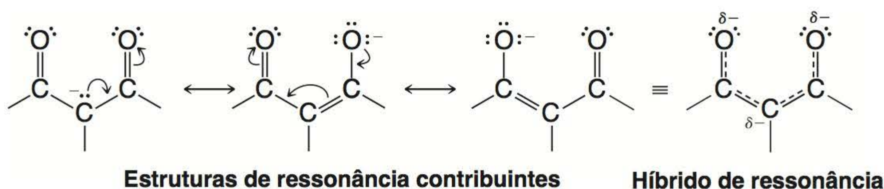
- Os átomos de hidrogênio que estão entre dois grupos carbonila, como em um **composto β-dicarbonílico**, têm pK_a na faixa de 9–11. Esses átomos de hidrogênio α são muito mais ácidos que os hidrogênios α adjacentes a somente um grupo carbonila, que têm valores de pK_a de 18–20.



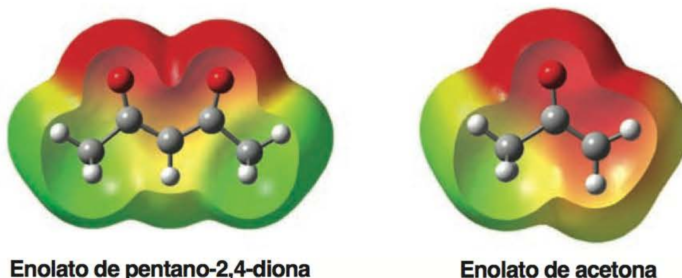
- Uma base muito mais fraca que a do LDA, tal como um alcóxido, pode ser usada para formar um enolato a partir de um composto β-dicarbonílico.



Podemos explicar a maior acidez dos sistemas β-dicarbonílicos, quando comparados aos sistemas carbonílicos simples, pela deslocalização da carga negativa para os dois átomos de oxigênio em vez de somente um. Podemos representar esta deslocalização desenhando as estruturas de ressonância contribuintes para um enolato β-dicarbonílico e seu híbrido de ressonância:

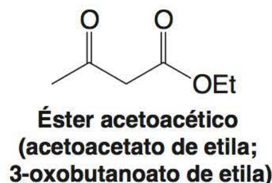


Podemos visualizar a maior deslocalização de carga de um enolato β-dicarbonílico examinando os mapas de potencial eletrostático para os enolatos derivados da pentano-2,4-diona e da acetona. Vemos aqui que a carga negativa do enolato da pentano-2,4-diona é associada substancialmente com os dois átomos de oxigênio, comparada com a do enolato da acetona, onde a carga negativa significativa no enolato permanece no átomo de carbono α:

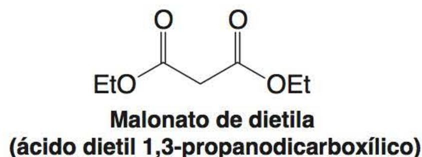


Dois compostos β-dicarbonílicos específicos têm sido muito usados em síntese orgânica. São eles ésteres acetoacéticos (acetoacetato de etila e 3-oxobutanoato de etila), que

podem ser usados para produzir derivados da acetona substituída, e malonato de dietila (ácido dietil 1,3-propanodicarboxílico), que podem ser usados para produzir derivados do ácido acético substituído. Vamos considerar as sínteses envolvendo o acetoacetato de etila e o malonato de dietila nas seções subsequentes deste capítulo.



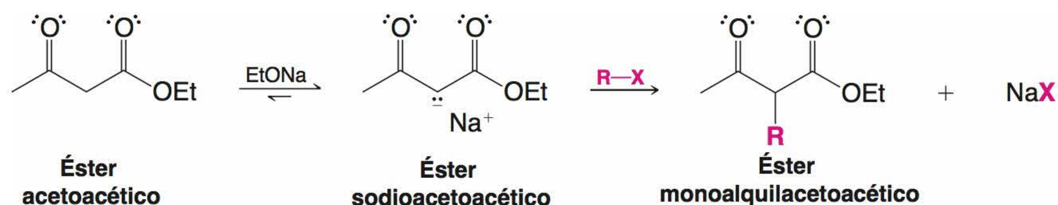
Éster acetoacético (acetoacetato de etila; 3-oxobutanoato de etila)



Malonato de dietila (ácido dietil 1,3-propanodicarboxílico)

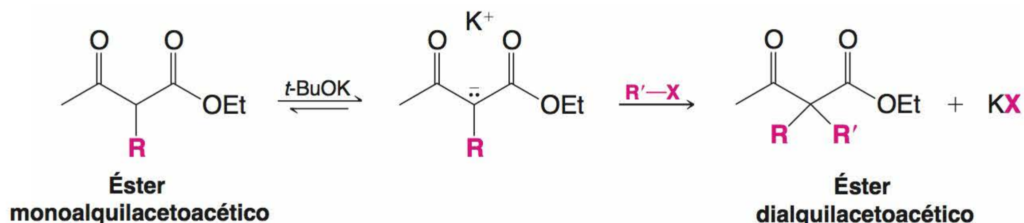
18.6 *Síntese de Metilcetonas: A Síntese do Éster Acetoacético*

O éster acetoacético, por ser um composto β-carbonílico, pode ser facilmente convertido em um enolato utilizando o etóxido de sódio. Podemos, então, alquilar o enolato resultante (chamado de éster sodioacetoacético) com um haleto de alquila. Esse processo é chamado de **síntese do éster acetoacético**.

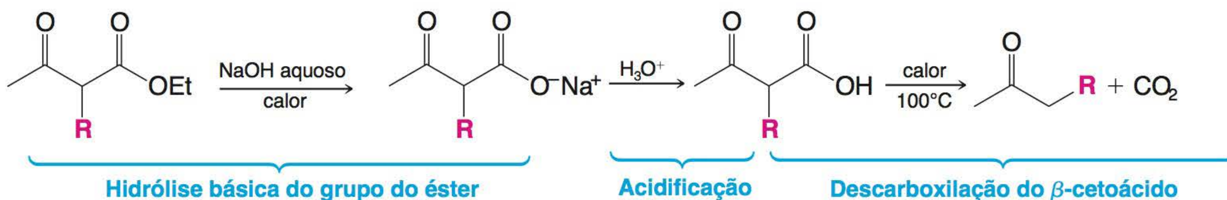


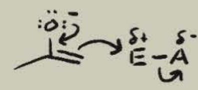
- Uma vez que a alquilação na reação anterior é uma reação S_N2, os melhores rendimentos são obtidos utilizando-se haletos de alquila primários (incluindo haletos alílicos primários e haletos benzílicos) ou haletos de metila. Os haletos secundários dão rendimentos mais baixos, e os haletos terciários dão apenas eliminação.

Dialquilação O éster monoalquilacetoacético antes mostrado tem ainda um hidrogênio apreciavelmente ácido e, se for desejado, pode ser realizada uma segunda alquilação. Como o éster monoalquilacetoacético é menos ácido que o éster acetoacético, devido ao efeito do grupo alquila adicionado de doar elétrons, é geralmente útil usar uma base mais forte do que o íon etóxido para a segunda alquilação. O uso do *terc*-butóxido de potássio é comum porque é uma base mais forte que o etóxido de sódio. Devido ao seu volume, é provável que o *terc*-butóxido de potássio também provoque transesterificação.

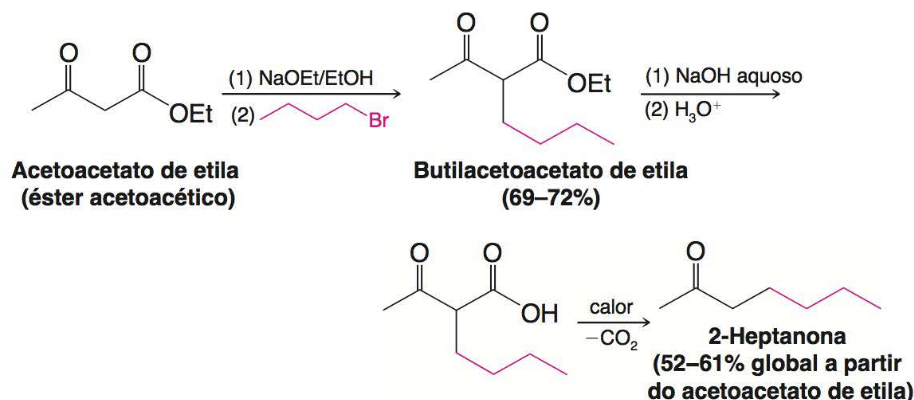


Metilcetonas Substituídas Para sintetizar uma metilcetona monossubstituída (acetona monossubstituída) realizamos apenas uma alquilação. Então, hidrolizamos o éster monoalquilacetoacético usando hidróxido de sódio ou de potássio aquoso. A adificação subsequente da mistura dá um ácido alquilacetoacético, e o aquecimento deste β-cetoácido a 100°C produz a descarboxilação (Seção 17.10):

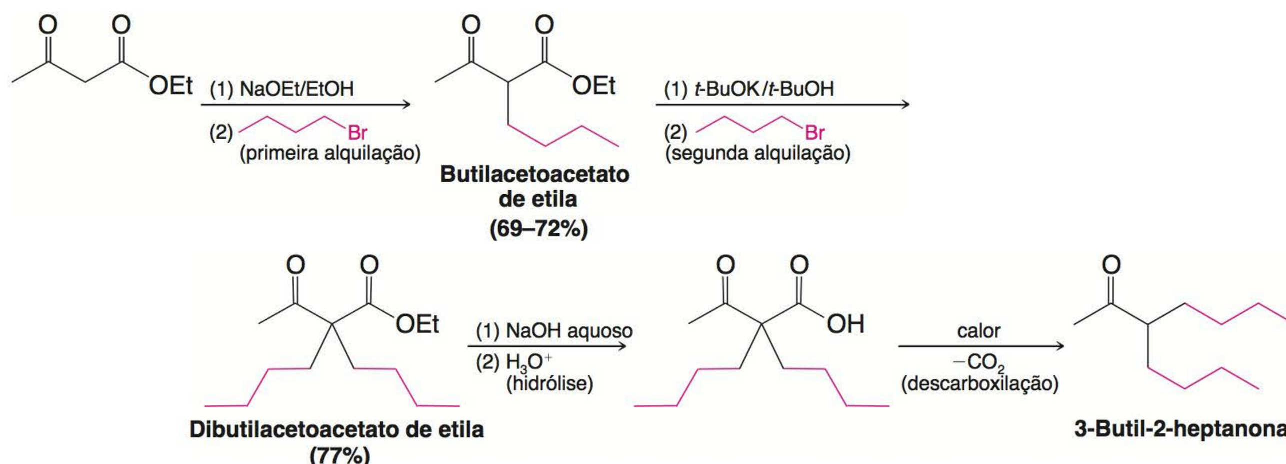




Um exemplo específico é a seguinte síntese da 2-heptanona:



Se nosso objetivo é a preparação de uma acetona dissubstituída, realizamos duas alquilações sucessivas, hidrolizamos o éster dialquilacetoacético que é produzido e então descarboxilamos o ácido dialquilacetoacético. Um exemplo deste procedimento é a síntese da 3-butil-2-heptanona.



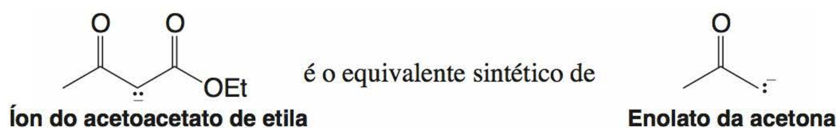
Embora ambas as alquilações no exemplo que acabamos de dar tenham sido realizadas com o mesmo haleto de alquila, poderíamos ter usado diferentes haletos de alquila caso nossa síntese assim o exigisse.

- Como vimos, o acetoacetato de etila é um reagente útil na preparação de acetonas substituídas (metilcetonas) dos tipos mostrados a seguir.



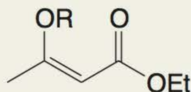
- Portanto, o acetoacetato de etila serve como o equivalente sintético do enolato proveniente da acetona mostrado adiante.

Um **equivalente sintético** é um reagente cuja estrutura, quando incorporada a um produto, dá a aparência de ter se originado de um tipo de precursor quando, como um reagente, tinha na realidade uma origem estrutural diferente. Embora seja possível formar o enolato da acetona, o uso do acetoacetato de etila como um equivalente sintético é frequentemente mais conveniente, porque seus hidrogênios α são muito mais ácidos ($pK_a = 9–11$) que os da própria acetona ($pK_a = 19–20$). Se tivéssemos desejado usar o enolato da acetona diretamente, teríamos que usar uma base muito mais forte e outras condições especiais (veja a Seção 18.4).

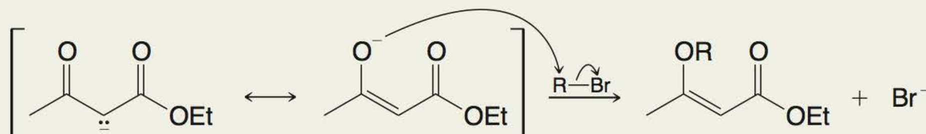


Problema Resolvido 18.4

Explique como compostos com a seguinte estrutura geral são formados como produtos secundários eventuais de alquilações do éster sodioacetoacético.



ESTRATÉGIA E RESPOSTA O átomo de oxigênio parcialmente negativo do enolato do éster sodioacetoacético atua como um nucleófilo.

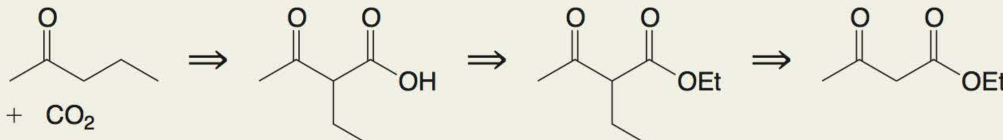


Problema Resolvido 18.5

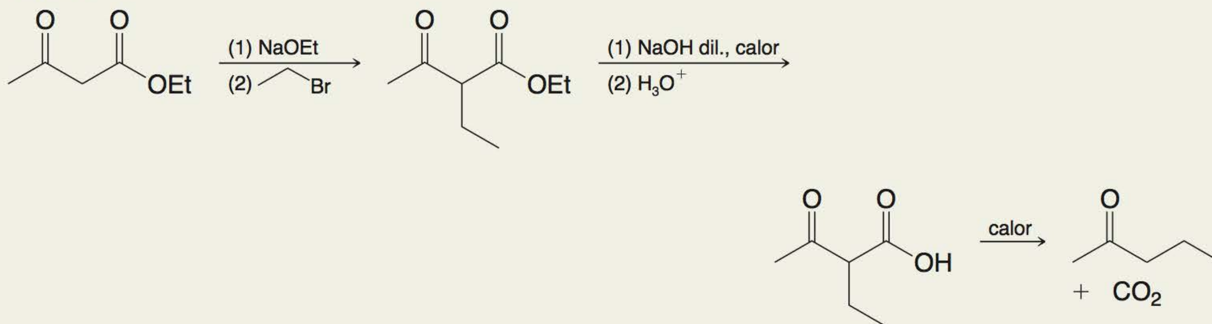
Mostre como você usaria a síntese do éster acetoacético para preparar a 2-pentanona.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA

Análise Retrossintética



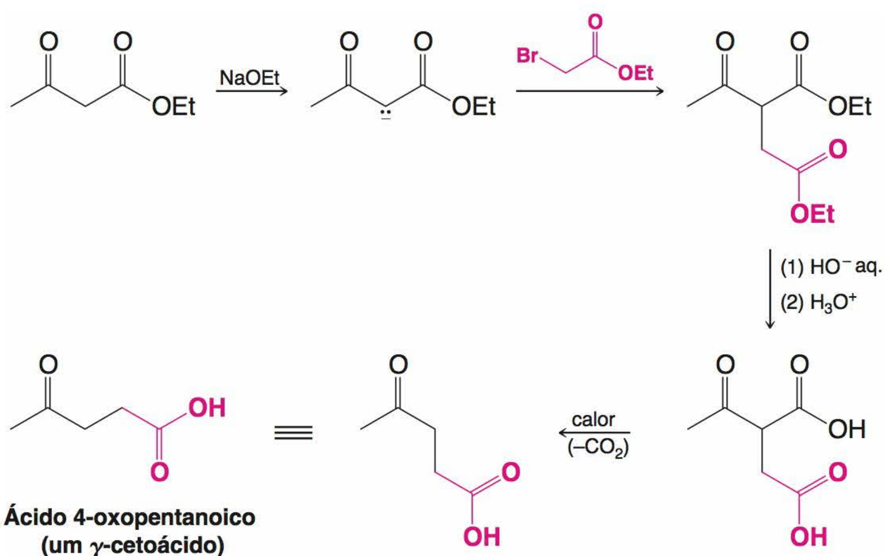
Síntese



Problema de Revisão 18.7 Mostre como você usaria a síntese do éster acetoacético para preparar **(a)** 3-propil-2-hexanona e **(b)** 4-fenil-2-butanona.

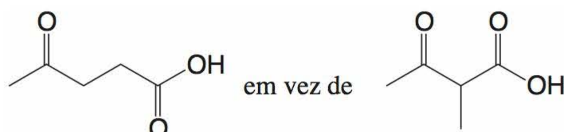
Problema de Revisão 18.8 A síntese do éster acetoacético geralmente dá melhores rendimentos quando são usados haletos primários na etapa da alquilação. Haletos secundários dão baixos rendimentos, e haletos terciários praticamente não dão produtos de alquilação. **(a)** Explique. **(b)** Que produtos você esperaria da reação do éster sodioacetoacético com o brometo de *terc*-butila? **(c)** O bromobenzeno não pode ser usado como um agente arilante em uma síntese do éster acetoacético da forma que acabamos de descrever. Por que não?

A síntese do éster acetoacético pode também ser realizada usando-se haloésteres e halocetonas. O uso de um α-haloéster produz uma síntese conveniente de γ-cetoácidos:



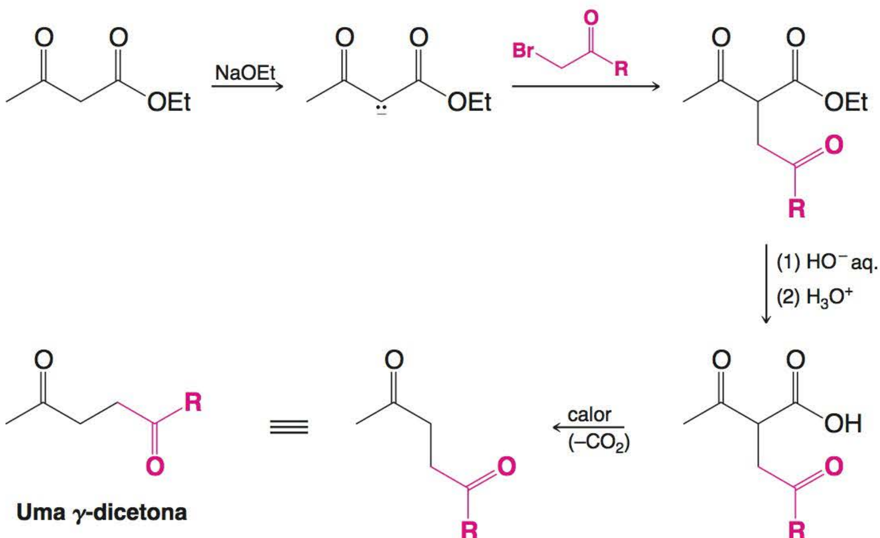
Problema de Revisão 18.9

Na síntese do cetoácido dada no Problema de Revisão 18.8, o ácido dicarboxílico perde a carboxila de um modo específico; ele dá



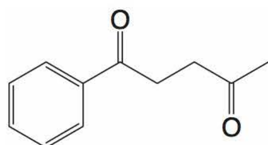
Explique.

O uso de uma α-halocetona fornece um método geral de preparação de γ-dicetonas:



Problema de Revisão 18.10

Como você usaria a síntese do éster acetoacético para preparar o seguinte?

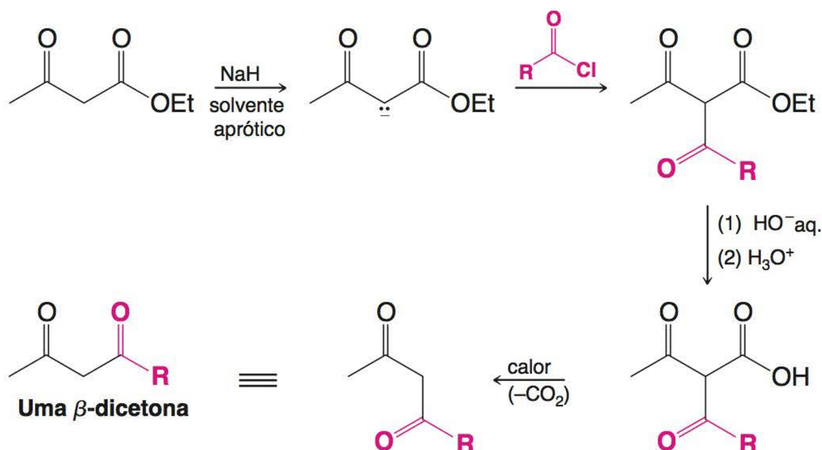


18.6A Acilação

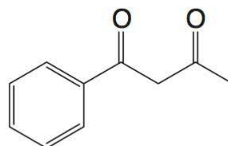
Dica Útil

Um método para sintetizar compostos **β**-dicarbonílicos.

Os ânions obtidos a partir dos ésteres acetoacéticos sofrem acilação quando são tratados com cloretos de acila ou anidridos ácidos. Como ambos esses agentes acilantes reagem com álcoois, as reações de acilação não podem ser realizadas em etanol, e devem ser feitas em solventes apróticos como DMF ou DMSO (Seção 16.13C). (Se a reação fosse realizada em etanol, usando etóxido de sódio, por exemplo, então o cloreto de acila seria rapidamente convertido em um éster de etila e o íon etóxido seria neutralizado.) O hidreto de sódio pode ser usado para gerar o íon enolato em um solvente aprótico:

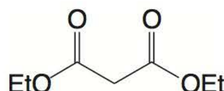


Problema de Revisão 18.11 Como você usaria a síntese do éster acetoacético para preparar o seguinte?



18.7 *Síntese dos Ácidos Acéticos Substituídos: A Síntese do Éster Malônico*

Uma contraparte útil à síntese do éster acetoacético — que permite a síntese dos *ácidos acéticos mono* e *dissubstituídos* — é chamada de **síntese do éster malônico**. O composto de partida é o diéster de um ácido β-dicarboxílico, chamado de éster malônico. O éster malônico mais comumente usado é o malonato de dietila.



Malonato de dietila (um éster de ácido β-dicarboxílico)

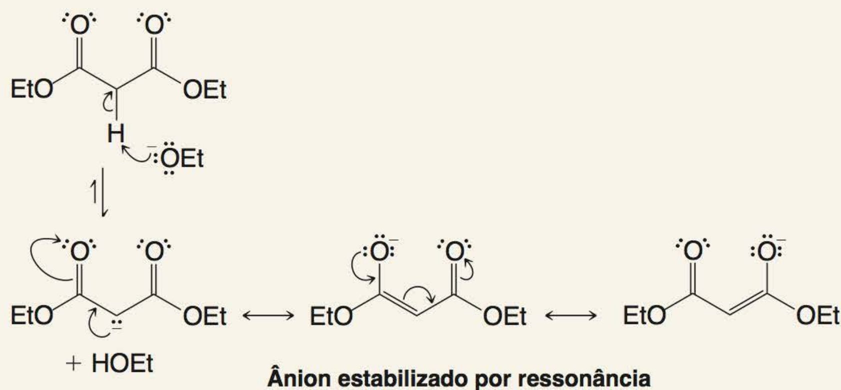
Veremos, ao examinar o mecanismo a seguir, que a síntese do éster malônico se assemelha à síntese do éster acetoacético em diversos aspectos.



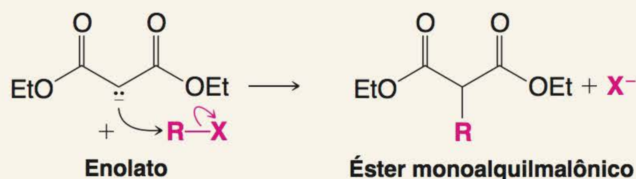
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

A Síntese do Éster Malônico dos Ácidos Acéticos Substituídos

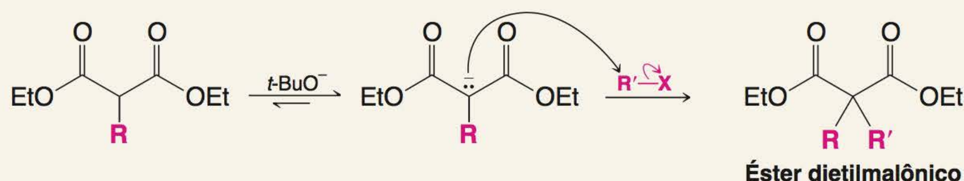
Etapa 1 *O malonato de dietila, o composto de partida, forma um enolato relativamente estável:*



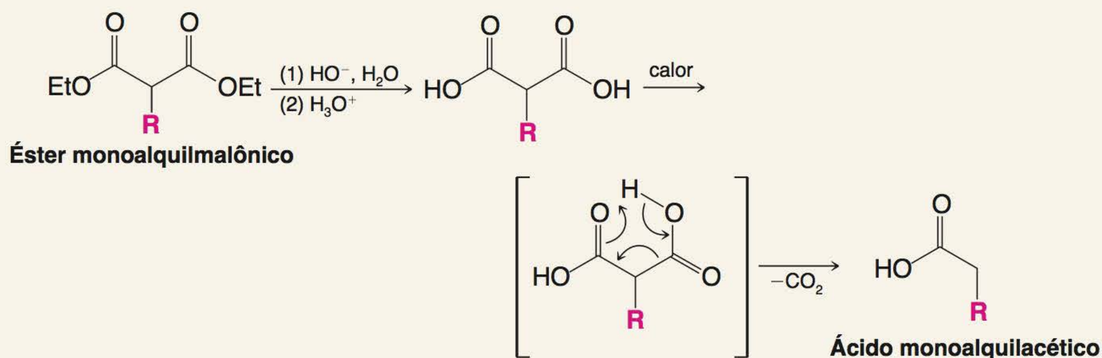
Etapa 2 *Este enolato pode ser alquilado em uma reação S_N2,*



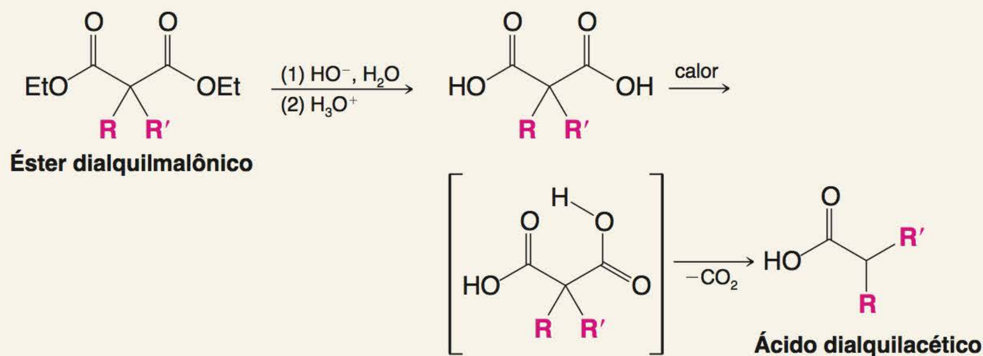
e o produto pode ser novamente alquilado se a síntese assim o exigir:



Etapa 3 *O éster mono ou dialquilmalônico pode ser então hidrolisado a um ácido mono ou dialquilmalônico, e os ácidos malônicos substituídos perdem a carboxila prontamente. A descarboxilação dá um ácido acético mono ou dissubstituído:*

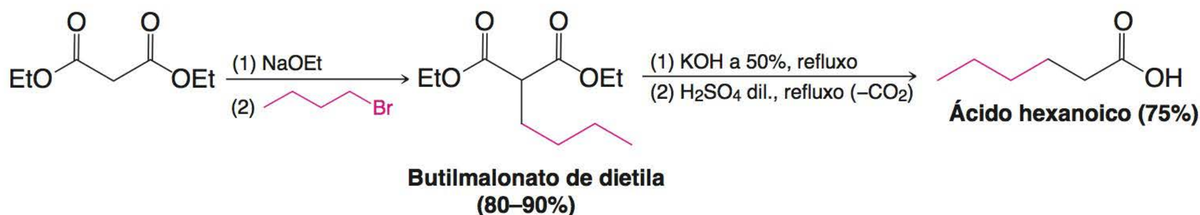


ou, após dialquilação,

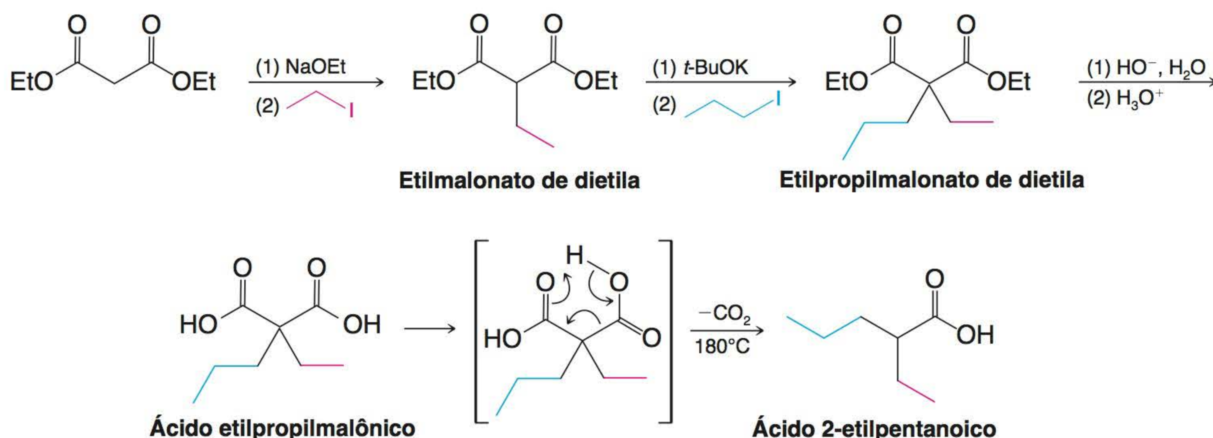


Dois exemplos específicos da síntese do éster malônico são as sínteses do ácido hexanoico e do ácido 2-etilpentanoico que se seguem.

Uma Síntese do Éster Malônico do Ácido Hexanoico

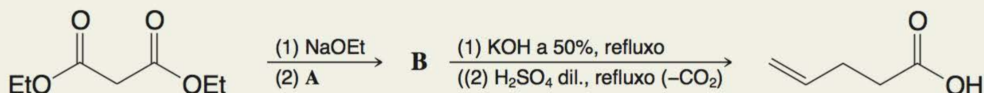


Uma Síntese do Éster Malônico do Ácido 2-Etilpentanoico

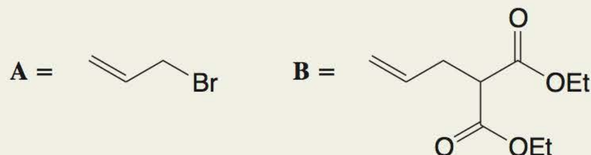


Problema Resolvido 18.6

Forneça as estruturas para os compostos **A** e **B** na síntese a seguir.



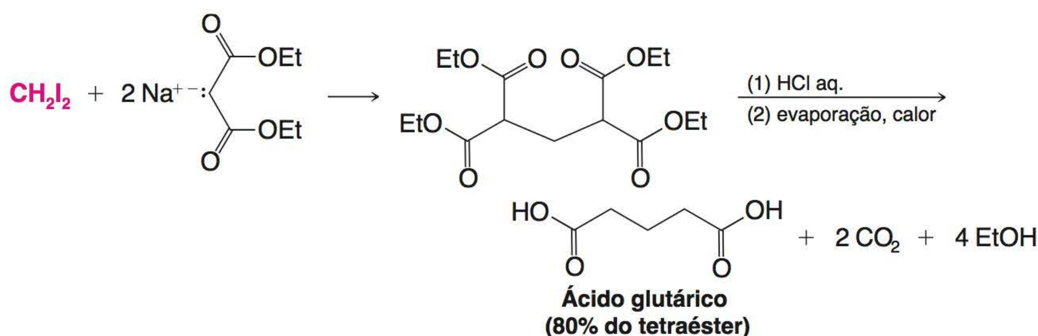
RESPOSTA



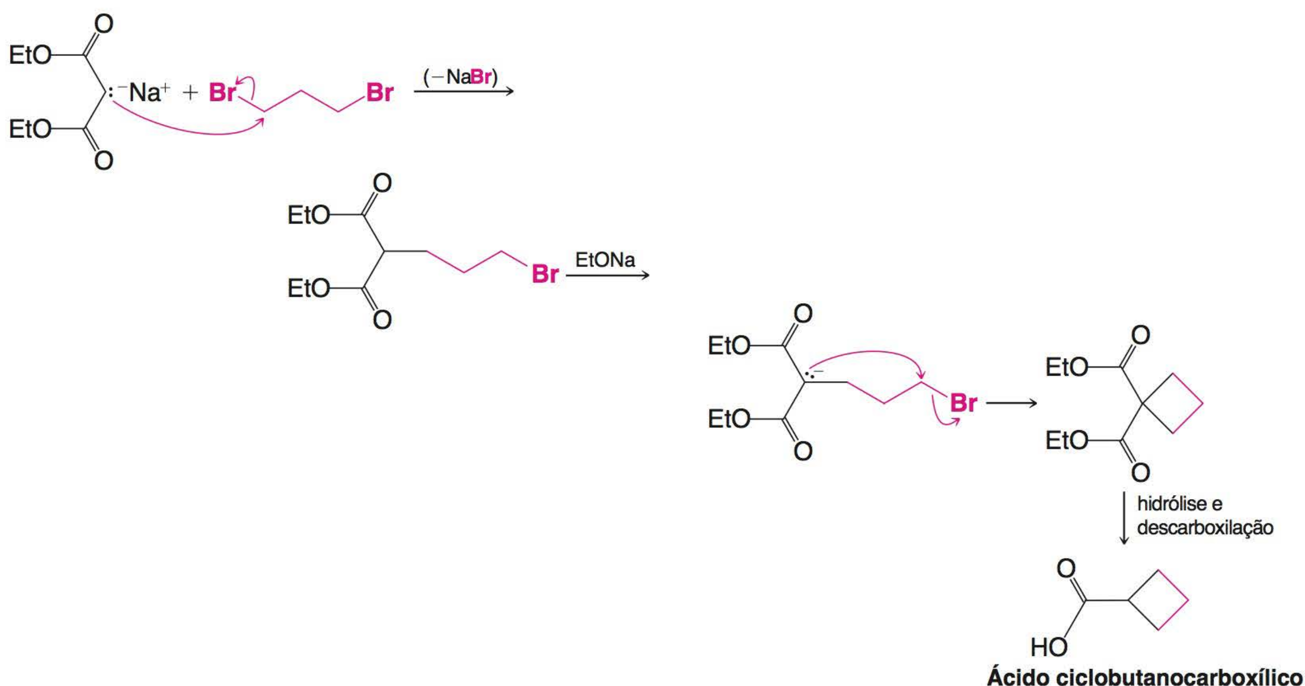
Problema de Revisão 18.12

Indique todas as etapas em uma síntese do éster malônico de cada um dos seguintes: **(a)** ácido pentanoico, **(b)** ácido 2-metilpentanoico e **(c)** ácido 4-metilpentanoico.

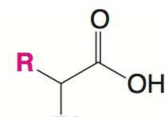
Duas variantes da síntese do éster malônico utilizam dialoalcanos. Na primeira delas, permite-se que dois equivalentes molares de éster sodiomalônico reajam com um dialoalcano. Ocorrem duas alquilações consecutivas, dando um tetraéster; a hidrólise e descarboxilação do tetraéster produz um ácido dicarboxílico. Um exemplo é a síntese do ácido glutárico:



Numa segunda variante, permite-se que um equivalente molar de éster sodiomalônico reaja com um equivalente molar de dialoalcano. Esta reação produz um éster haloalquilmalônico, que, quando tratado com etóxido de sódio, sofre uma reação de alquilação interna. Este método tem sido utilizado para preparar anéis de três, quatro, cinco e seis membros. Um exemplo é a síntese do ácido ciclobutanocarboxílico:



- Como vimos, a síntese do éster malônico é um método útil de preparação de ácidos mono e dialquilacéticos:

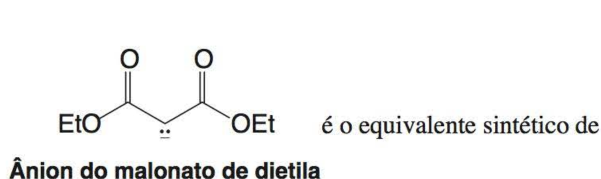



Um ácido monoalquilacético **Um ácido dialquilacético**

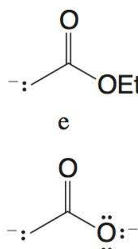
Dica Útil

A síntese do éster malônico é uma ferramenta para sintetizar ácidos acéticos substituídos.

- Assim, a síntese do éster malônico fornece um equivalente sintético de um enolato de éster do ácido acético ou de um diânion do ácido acético.



Ânion do malonato de dietila



A formação direta desses ânions é possível (Seção 18.4), mas é frequentemente mais conveniente usar o malonato de dietila como um equivalente sintético porque seus hidrogênios α são mais facilmente removíveis.

No Tópico Especial E, veremos equivalentes biossintéticos desses ânions.

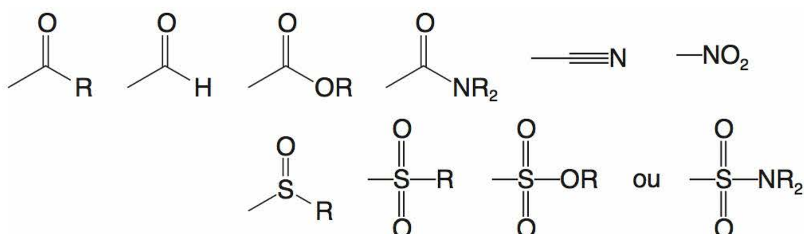
18.8 *Outras Reações de Compostos com Hidrogênio Ativo*

Devido à acidez de seus hidrogênios metilênicos, ésteres malônicos, ésteres acetoacéticos e compostos semelhantes são frequentemente chamados de **compostos com hidrogênio ativo** ou **compostos com metileno ativo**. Em geral, compostos com hidrogênio ativo têm dois grupos retiradores de elétrons ligados ao mesmo átomo de carbono:



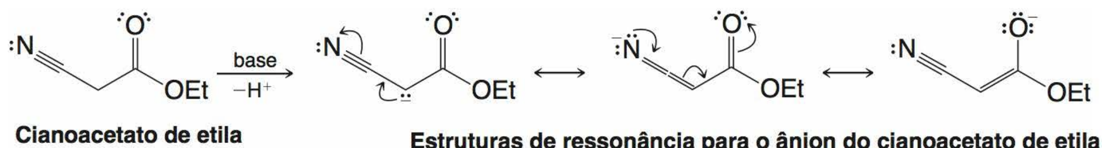
Composto com hidrogênio ativo
(Z e Z′ são grupos retiradores de elétrons.)

Os grupos retiradores de elétrons podem ser uma variedade de substituintes, incluindo



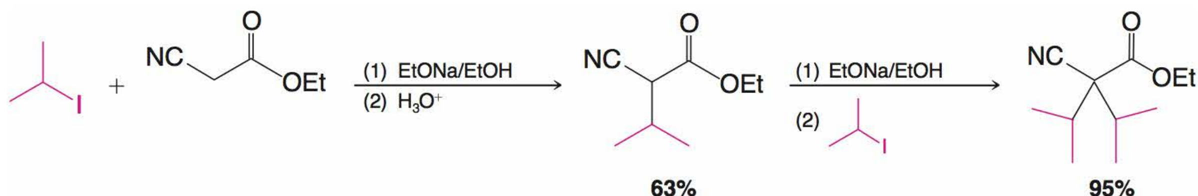
A faixa de valores de pK_a para esses compostos de metileno ativo é de 3–13.

O cianoacetato de etila, por exemplo, reage com uma base para dar um ânion estabilizado por ressonância:



Cianoacetato de etila **Estruturas de ressonância para o ânion do cianoacetato de etila**

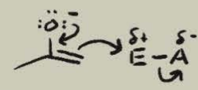
Os ânions do cianoacetato de etila também sofrem alquilações. Por exemplo, eles podem ser dialquilados com iodeto de isopropila:

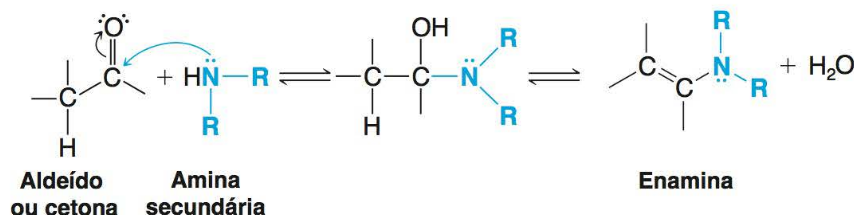


Problema de Revisão 18.13 A droga antiepiléptica ácido valproico é o ácido 2-propilpentanoico (administrado como o sal de sódio). Uma síntese comercial do ácido valproico começa com o cianoacetato de etila. A penúltima etapa desta síntese envolve uma descarboxilação, e a última etapa, a hidrólise de uma nitrila. Esquematize essa síntese.

18.9 *Síntese de Enaminas: Reações de Enaminas de Stork*

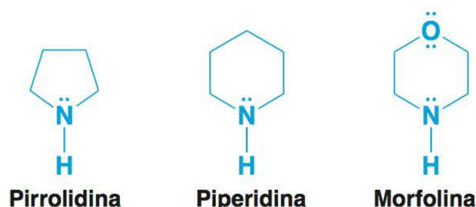
Aldeídos e cetonas reagem com aminas secundárias formando compostos chamados de **enaminas**. A reação geral para a formação de uma enamina pode ser escrita como se segue:



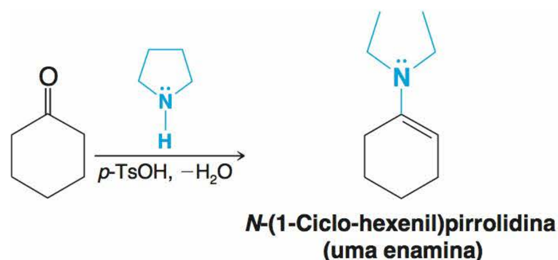


Veja a Seção 16.8C para o mecanismo de formação de enaminas.

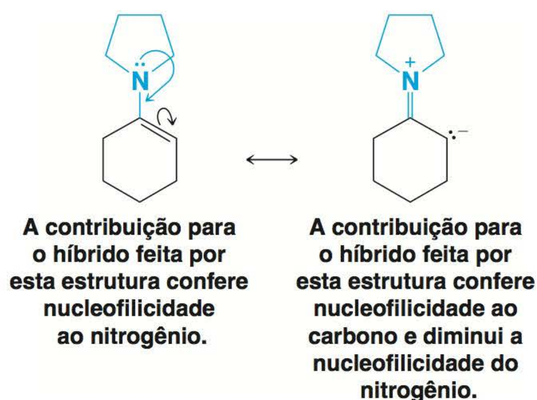
Uma vez que a formação de enamina requer a perda de uma molécula de água, as preparações de enaminas são geralmente realizadas de forma a permitir que a água seja removida como um azeótropo ou por um agente secante. Essa remoção de água leva a reação reversível à sua completação. A formação de enamina também é catalisada pela presença de traços de um ácido. As aminas secundárias mais comumente utilizadas para preparar enaminas são aminas cíclicas, como a pirrolidina, a piperidina e a morfolina.

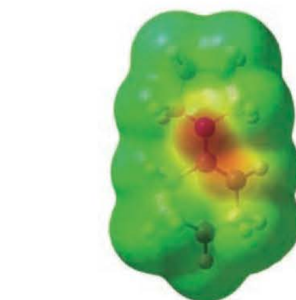


A ciclo-hexanona, por exemplo, reage com a pirrolidina da seguinte forma:



As enaminas são bons nucleófilos. Um exame das estruturas de ressonância que se seguem mostra que devemos esperar que as enaminas tenham um nitrogênio nucleofílico e um *carbono nucleofílico*. Um mapa de potencial eletrostático destaca a região nucleofílica de uma enamina.





Um mapa de potencial eletrostático para a *N*-(1-ciclo-hexenil)pirrolidina mostra a distribuição de carga negativa e a região nucleofílica de uma enamina.

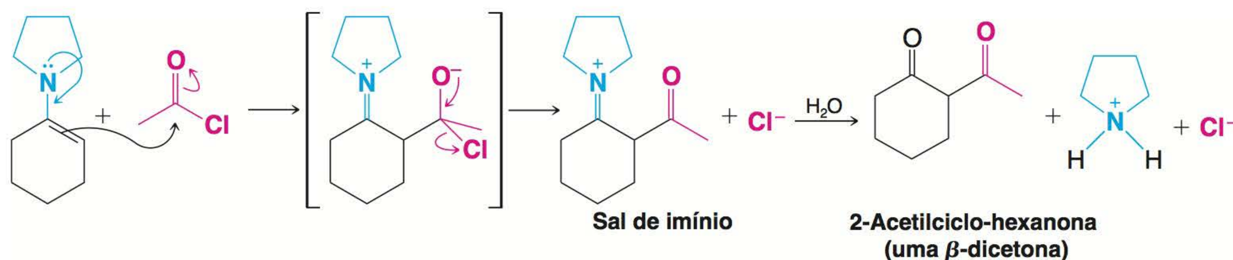
A nucleofilicidade do carbono de enaminas as torna reagentes particularmente úteis em síntese orgânica, pois elas podem ser **aciladas, alquiladas** e usadas nas **adições de Michael** (veja a Seção 19.7A). As enaminas podem ser usadas como equivalentes sintéticos de enolatos de aldeídos e cetonas porque o carbono alcênico de uma enamina reage da mesma maneira que o carbono α de um enolato de aldeído ou cetona; após a hidrólise, os

Dica Útil

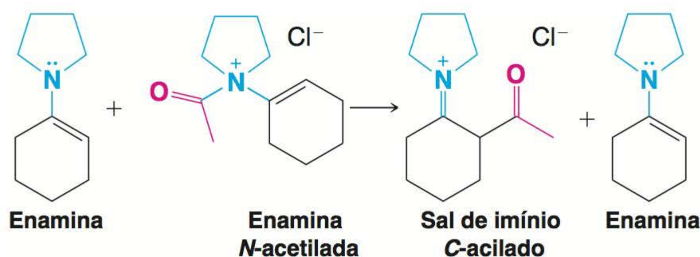
Enaminas são os equivalentes sintéticos do aldeído e dos enolatos de cetona.

produtos são os mesmos. O desenvolvimento dessas técnicas teve origem no trabalho de Gilbert Stork da Columbia University, e em sua homenagem elas ficaram conhecidas como **reações de enaminas de Stork**.

Quando uma enamina reage com um haleto de acila ou com um anidrido ácido, o produto é o composto *C*-acilado. O íon imínio que se forma se hidrolisa com a adição de água e a reação global fornece a síntese de β-dicetonas:

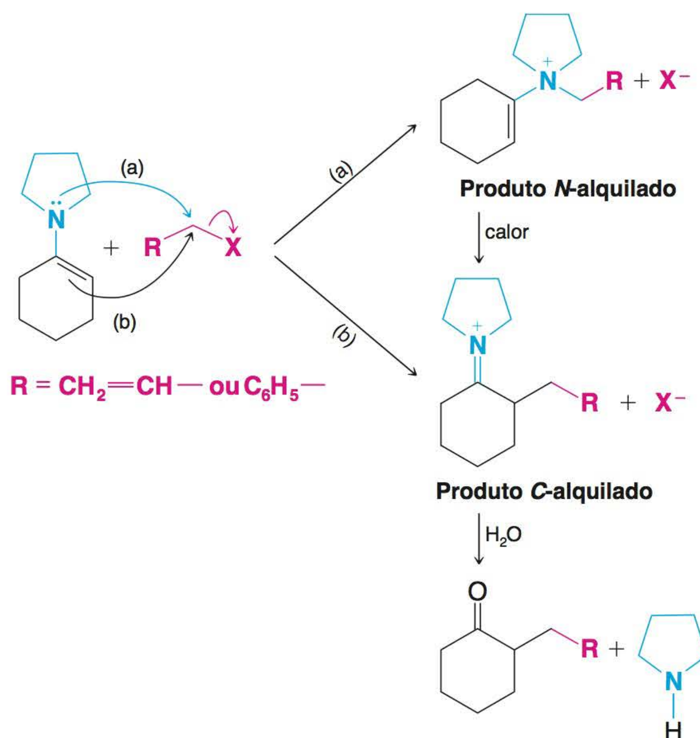


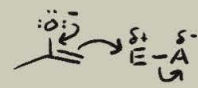
Embora a *N*-acilação possa ocorrer nesta síntese, o produto *N*-acilado é instável e pode atuar como um agente acilador:



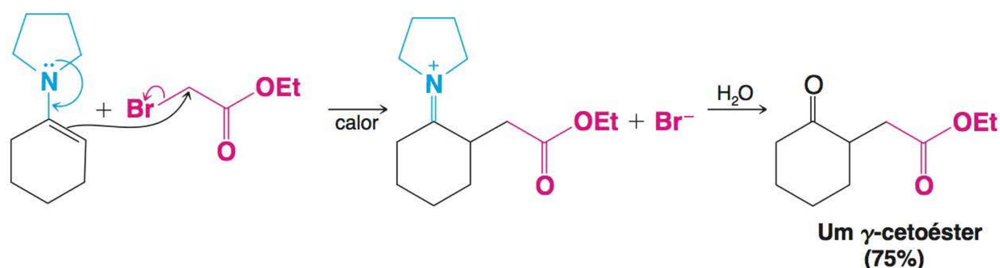
Como consequência, os rendimentos de produtos *C*-acilados são geralmente elevados.

As enaminas podem ser alquiladas assim como aciladas. Embora a alquilação possa levar à formação de uma quantidade considerável de produto *N*-alquilado, o aquecimento do produto *N*-alquilado frequentemente o converte em um composto de *C*-alquila. Esse rearranjo é particularmente favorecido quando o haleto de alquila é um haleto alílico, um haleto benzílico ou um éster α-haloacético:



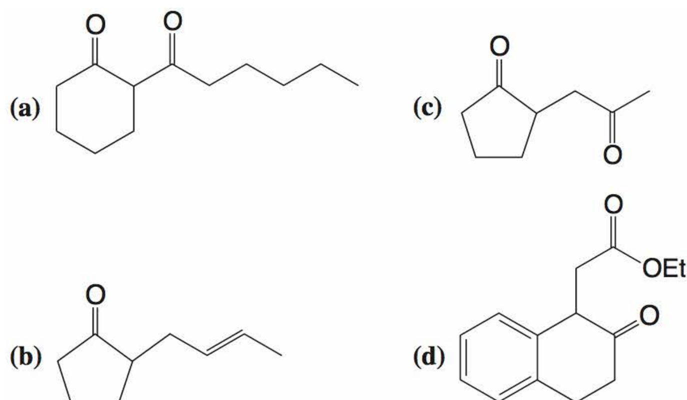


As alquilações de enaminas são reações S_N2; portanto, quando escolhemos nosso agente alquilante, estamos normalmente nos restringindo ao uso de haletos de metila, primários, alílicos e benzílicos. Os α-haloésteres também podem ser usados como agentes alquilantes, e essa reação fornece uma síntese conveniente de γ-cetoésteres:



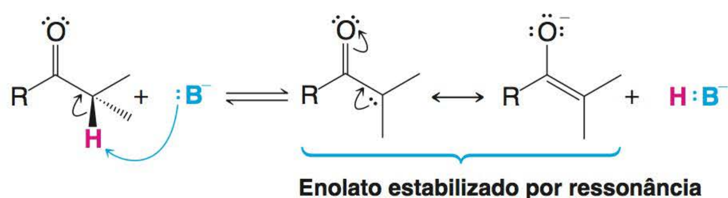
Problema de Revisão 18.14

Mostre como você poderia empregar enaminas na síntese dos seguintes compostos:



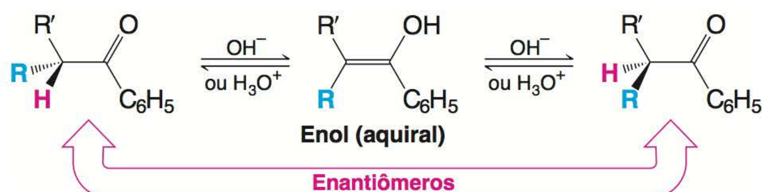
18.10 Resumo da Química dos Enolatos

1. ***Formação de um Enolato*** **(Seção 18.1)**



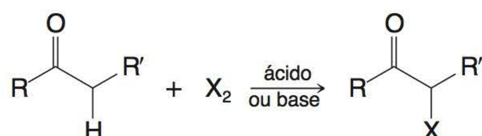


2. ***Racemização*** **(Seção 18.3A)**

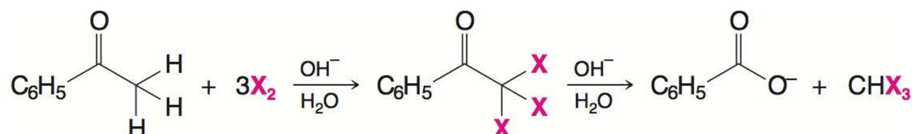


3. ***Halogenação de Aldeídos e Cetonas*** **(Seções 18.3B e 18.3C)**

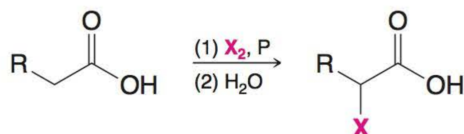
Reação Geral



Exemplo Específico — Reação de Halofórmio

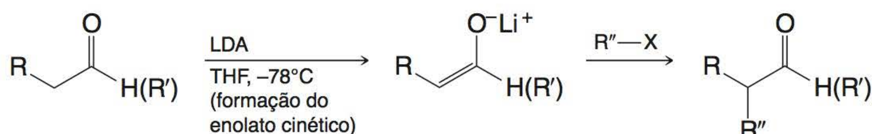


4. ***Halogenação de Ácidos Carboxílicos: A Reação HVZ*** **(Seção 18.3D)**

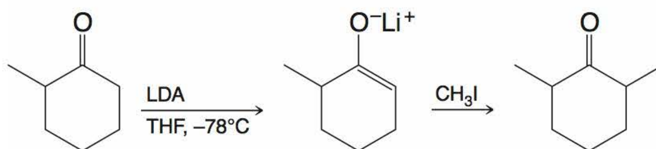


5. ***Alquilação Direta via Enolatos de Lítio*** **(Seção 18.4)**

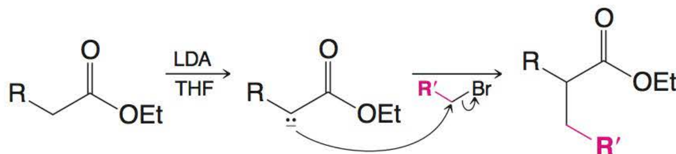
Reação Geral



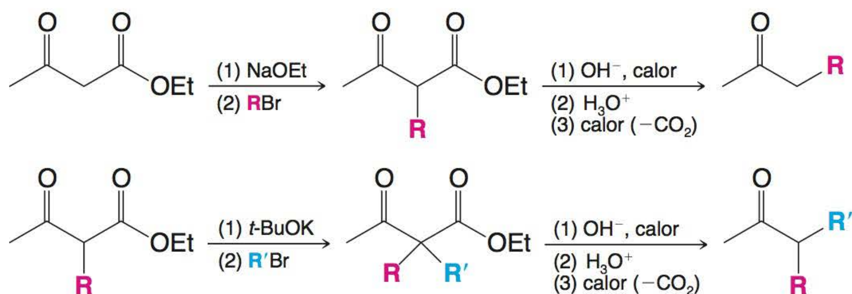
Exemplo Específico



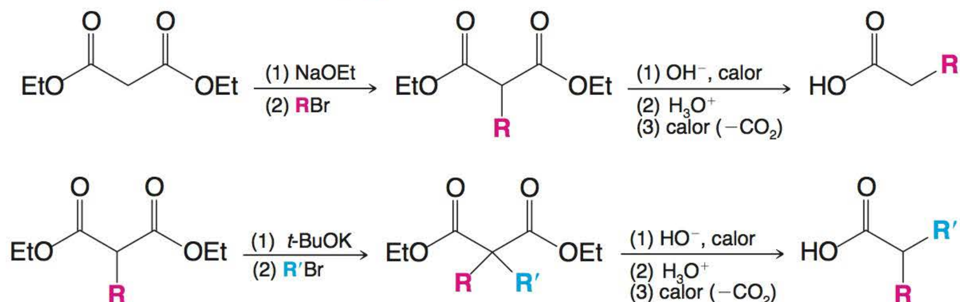
6. ***Alquilação Direta de Ésteres*** **(Seção 18.4C)**

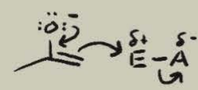


7. ***Síntese do Éster Acetoacético*** **(Seção 18.6)**

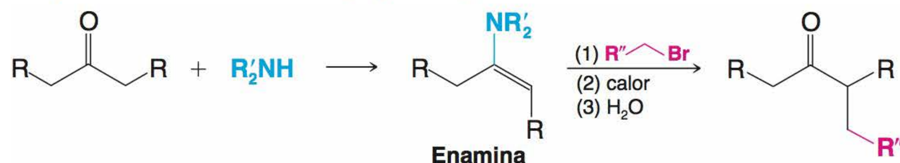


8. ***Síntese do Éster Malônico*** **(Seção 18.7)**





9. ***Reação de Enamina de Stork*** **(Seção 18.9)**



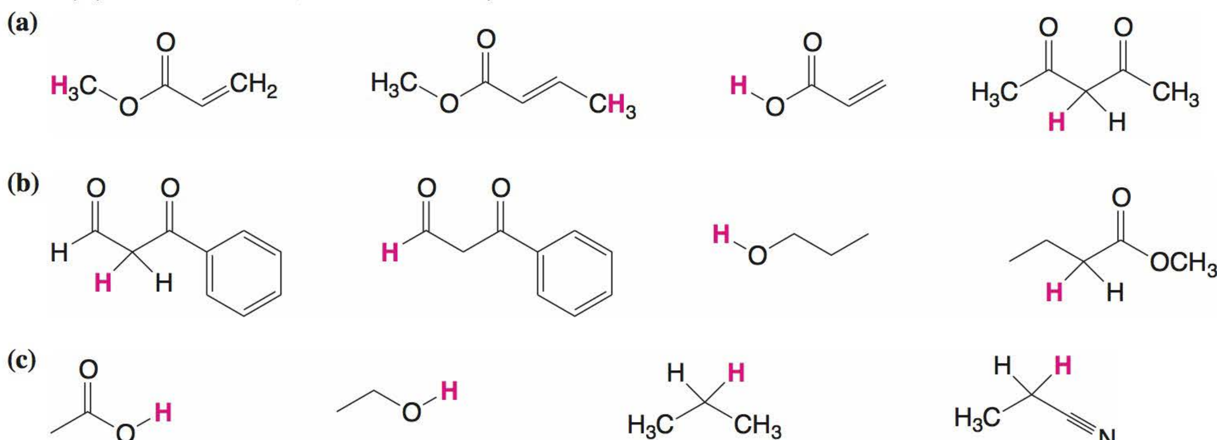
Termos e Conceitos Fundamentais

Os principais termos e conceitos que estão realçados ao longo do capítulo **impressos em negrito azul** estão definidos no glossário (ao final de cada volume).

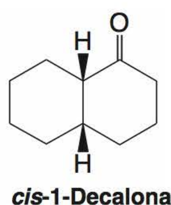
Problemas

ENOLATOS, ENÓIS E REATIVIDADE DO CARBONO-α CARBONÍLICO

18.15 Disponha os seguintes compostos em ordem crescente de acidez para os átomos de hidrogênio indicados (em vermelho) (1 = o menos ácido; 4 = o mais ácido)



18.16 O tratamento de um solução de *cis*-1-decalona faz com que ocorra uma isomerização. Quando o sistema atinge o equilíbrio, observa-se que a solução contém cerca de 95% de *trans*-1-decalona e 5% de *cis*-1-decalona. Explique essa isomerização.

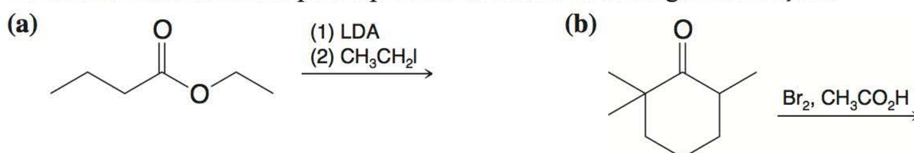


***cis*-1-Decalona**

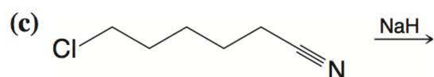
18.17 Explique a variação na quantidade de enol que é observada para soluções de acetilacetona (pentano-2,4-diona) nos diversos solventes indicados:

Solvente	% de Enol
H_2O	15
CH_3CN	58
C_6H_{14}	92
Fase gasosa	92

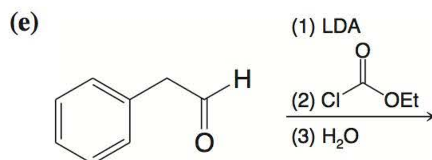
18.18 Dê uma fórmula estrutural para o produto de cada uma das seguintes reações.



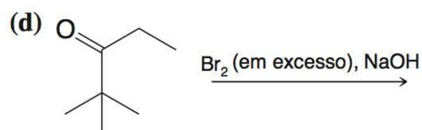
(c)



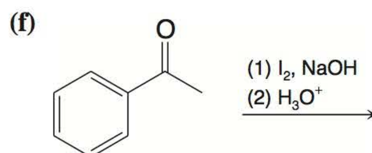
(e)



(d)

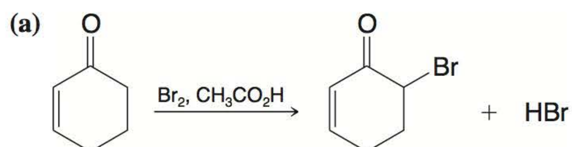


(f)

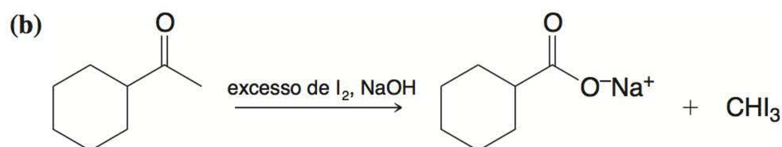


18.19 Escreva um mecanismo em etapas para cada uma das seguintes reações.

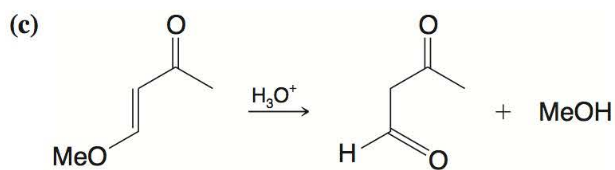
(a)



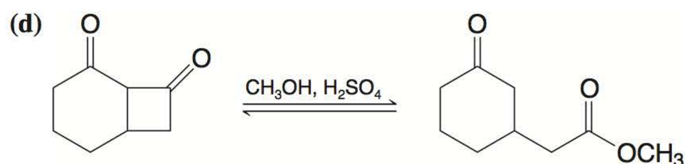
(b)



(c)

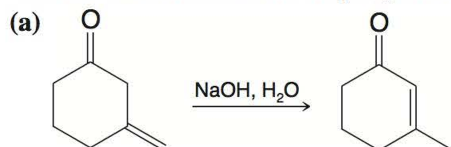


(d)

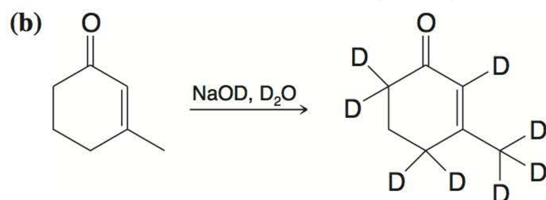


18.20 Escreva um mecanismo em etapas para cada uma das seguintes reações.

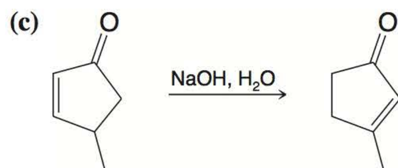
(a)



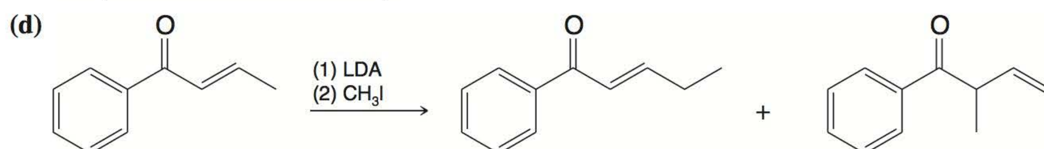
(b)



(c)



(d)



ÉSTER ACETOACÉTICO E SÍNTESE DO ÉSTER MALÔNICO

18.21 Esquematize as sínteses de cada um dos seguintes a partir do éster acetoacético e quaisquer outros reagentes:

(a) *terc*-Butil metil cetona
(b) 2-Hexanona
(c) 2,5-Hexanodiona
(d) Ácido 4-hidroxipentanoico
(e) 2-Etil-1,3-butanodiol
(f) 1-Fenil-1,3-butanodiol

18.22 Esquematize as sínteses de cada um dos seguintes a partir do malonato dietil e quaisquer outros reagentes:

(a) 2-Ácido metilbutanoico

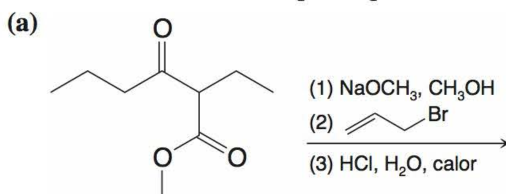
(b) 4-Metil-1-pentanol

(c) OH / OH

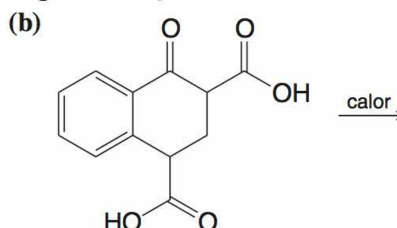
(d) HO / OH

18.23 Dê uma fórmula estrutural para o produto de cada uma das seguintes reações.

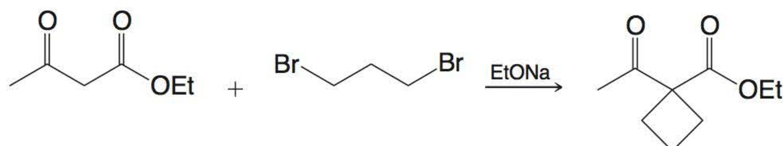
(a)



(b)



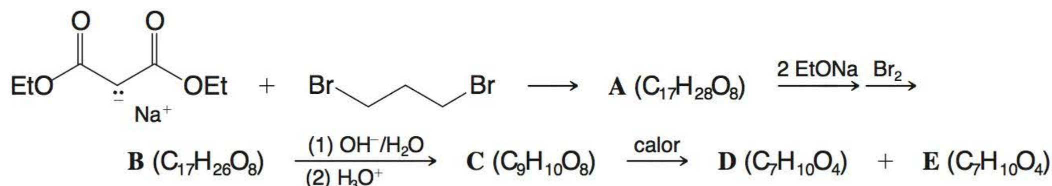
18.24 A síntese do ácido ciclobutanocarboxílico dada na Seção 18.7 foi primeiro realizada por Willian Perkin Jr., em 1883, e representa uma das primeiras sínteses de um composto orgânico com um anel com menos de seis átomos de carbono. (Havia um sentimento generalizado àquela época que esses compostos seriam por demais instáveis para existir.) No início de 1883, Perkin anunciou o que ele erroneamente acreditou ser um derivado do ciclobutano obtido a partir da reação do éster acetoacético com 1,3-dibromopropano. A reação que Perkin esperava ter ocorrido era a seguinte:



A fórmula molecular deste produto concordava com a formulação dada na reação precedente, e a hidrólise alcalina e acidificação deram um belo ácido cristalino (que também tinha a fórmula molecular esperada). Entretanto, o ácido era bastante estável sob aquecimento e resistia à descarboxilação. Perkin observou posteriormente que ambos, o éster e o ácido, continham anéis de seis membros (cinco átomos de carbono e um átomo de oxigênio). Lembre a distribuição de carga no íon enolato obtido a partir do éster acetoacético e proponha estruturas para o éster e o ácido de Perkin.

18.25 **(a)** Em 1884, Perkin conseguir sintetizar com sucesso o ácido ciclopropanocarboxílico a partir do éster sodiomalônico e do 1,2-dibromoetano. Esquematize as reações envolvidas nesta síntese.

(b) Em 1885 Perkin sintetizou os compostos carbocíclicos de cinco membros **D** e **E** da seguinte forma:



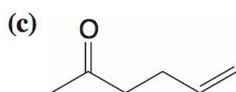
onde **D** e **E** são diasterômeros; **D** pode ser resolvido nas formas enantioméricas, ao passo que **E** não pode. Quais são as estruturas de **A–E**?

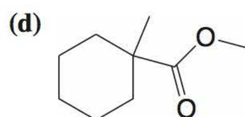
(c) Dez anos mais tarde, Perkin foi capaz de sintetizar o 1,4-dibromobutano; ele usou posteriormente esse composto e o malonato de dietila para preparar o ácido ciclopentanocarboxílico. Mostre as reações envolvidas.

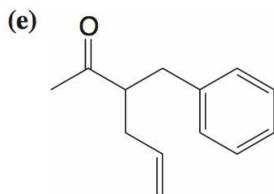
18.26 Sintetize cada um dos compostos seguintes a partir do malonato de dietila ou do acetoacetato de etila e quaisquer outros reagentes orgânicos e inorgânicos.

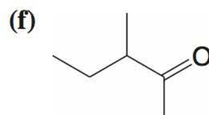
(a) **(b)**



(c) 

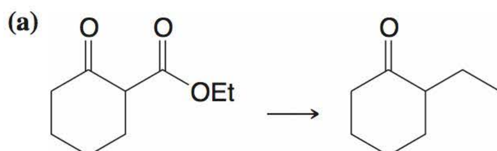
(d) 

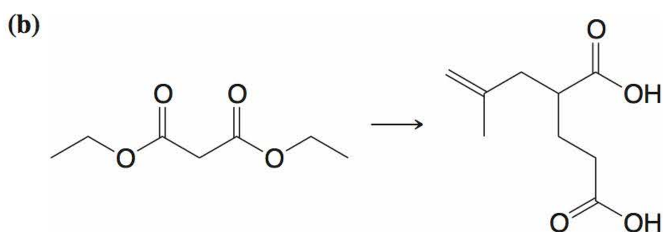
(e) 

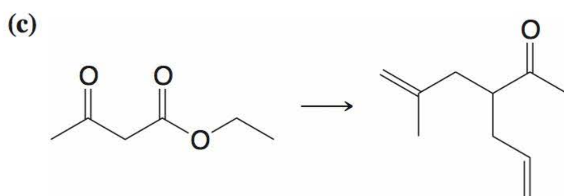
(f) 

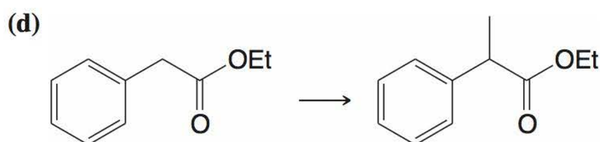
PROBLEMAS GERAIS

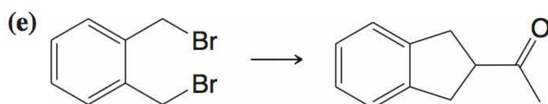
18.27 Esquematize uma sequência de reações para a síntese de cada um dos seguintes compostos a partir do material de partida indicado e quaisquer outros reagentes orgânicos e inorgânicos necessários.

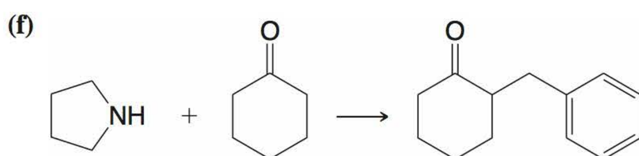
(a) 

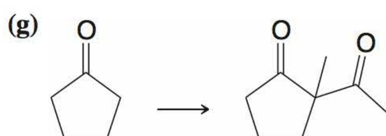
(b) 

(c) 

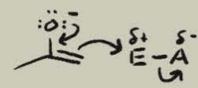
(d) 

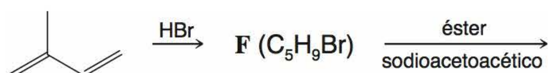
(e) 

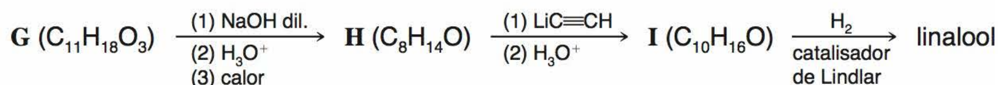
(f) 

(g) 

18.28 O linalool, um composto perfumado que pode ser isolado de diversas plantas, é o 3,7-dimetil-1,6-octadien-3-ol. O linalool é usado na produção de perfumes e pode ser sintetizado da seguinte maneira:

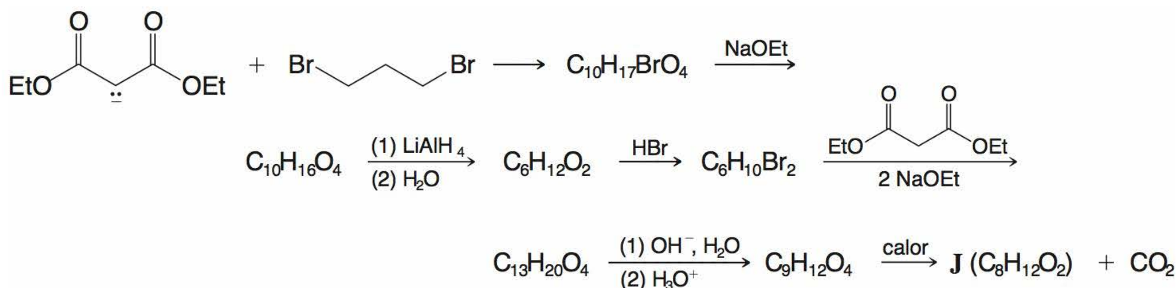




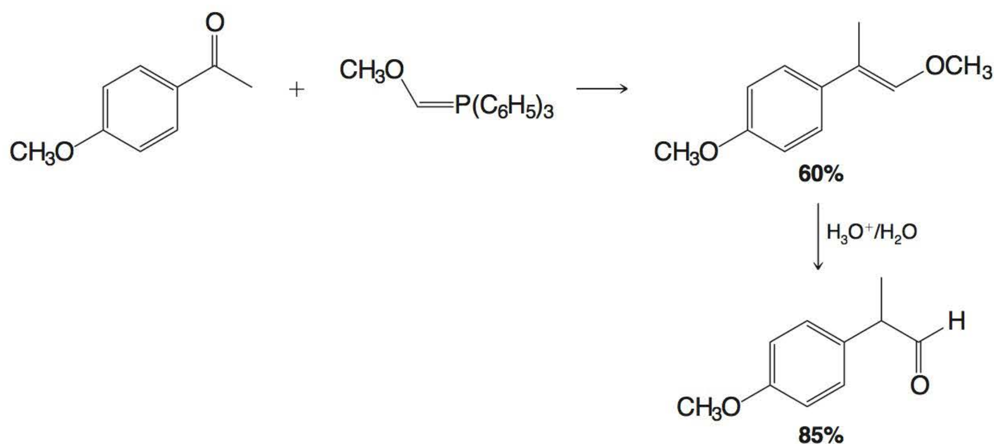


Esquematize as reações envolvidas. [*Sugestão*: o composto **F** é o isômero mais estável capaz de ser produzido na primeira etapa.]

18.29 O composto **J**, um composto com dois anéis de quatro membros, foi sintetizado pela seguinte rota. Esquematize as etapas envolvidas.

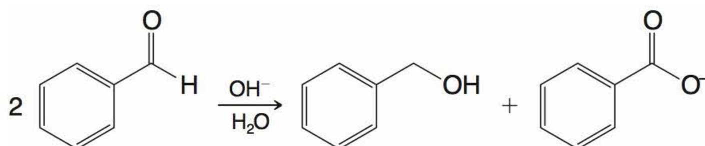


18.30 A reação de Wittig (Seção 16.10) pode ser usada na síntese de aldeídos, por exemplo,



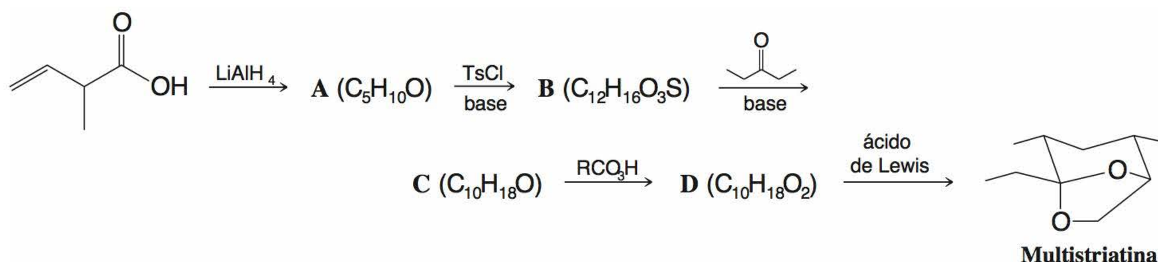
(a) Como você prepararia o $CH_3OCH{=}P(C_6H_5)_3$?
(b) Mostre, com um mecanismo, como a segunda reação produz um aldeído.
(c) Como você utilizaria este método para preparar [ciclo-hexil]CHO a partir da ciclo-hexanona?

18.31 Os aldeídos que não têm hidrogênio sofrem uma oxidação–redução intermolecular chamada de **reação de Cannizzaro** quando são tratados com base concentrada. Um exemplo é a seguinte reação do benzaldeído:



(a) Quando a reação é realizada em D_2O, o álcool benzílico que é isolado não contém deutério ligado ao carbono. Ele é $C_6H_5CH_2OD$. O que isto sugere sobre o mecanismo para a reação?
(b) Quando o $(CH_3)_2CHCHO$ e o $Ba(OH)_2/H_2O$ são aquecidos em um tubo selado, a reação produz apenas $(CH_3)_2CHCH_2OH$ e $[(CH_3)_2CHCO_2]_2Ba$. Forneça uma explicação para a formação desses produtos.

18.32 A seguir é mostrada a síntese do feromônio do besouro do olmo, a multistriatina (veja o Problema 16.44). Dê as estruturas dos compostos **A**, **B**, **C** e **D**.



ESPECTROSCOPIA

18.33 **(a)** Um composto **U** ($C_9H_{10}O$) fornece um teste de iodofórmio negativo. O espectro no IV de **U** mostra um pico de absorção forte em 1690 cm^{-1}. O espectro de RMN de ^1H de **U** fornece o seguinte:

Tripleto δ 1,2 (3H)
Quarteto δ 3,0 (2H)
Multipleto δ 7,7 (5H)

Qual é a estrutura de **U**?

(b) Um composto **V** é um isômero de **U**. O composto **V** fornece um teste de iodofórmio positivo; seu espectro no IV mostra um pico forte em 1705 cm^{-1}. O espectro de RMN de ^1H de **V** fornece o seguinte:

Singleto δ 2,0 (3H)
Singleto δ 3,5 (2H)
Multipleto δ 7,1 (5H)

Qual é a estrutura de **V**?

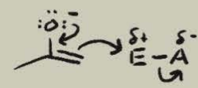
18.34 O composto **A** tem a fórmula molecular $C_6H_{12}O_3$ e mostra um pico de absorção forte em 1710 cm^{-1}. Quando tratado com iodo em hidróxido de sódio aquoso, **A** produz um precipitado amarelo. Quando **A** é tratado com o reagente de Tollens (um teste para aldeído ou um grupo que possa ser hidrolisado a aldeído), não ocorre reação; entretanto, se **A** é tratado primeiramente com água contendo uma gota de ácido sulfúrico e, então, com o reagente de Tollens, forma-se um espelho de prata no tubo de ensaio (teste de Tollens positivo). O composto **A** mostra o seguinte espectro de RMN de ^1H:

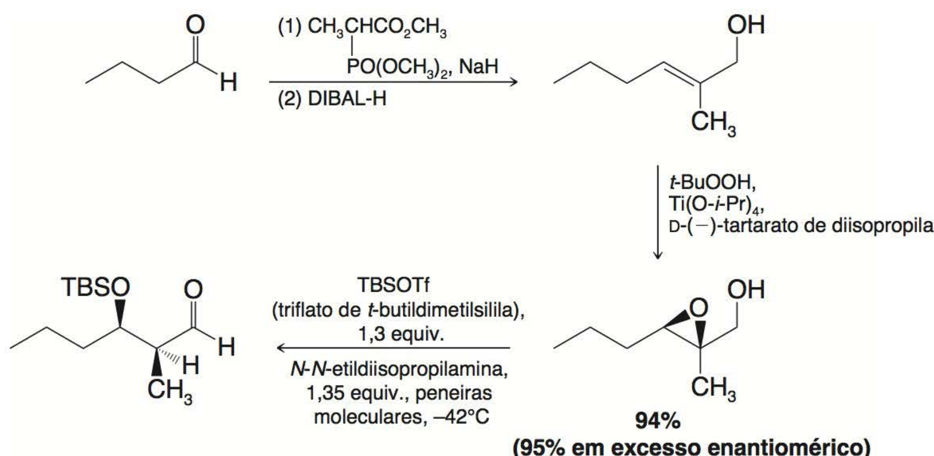
Singleto δ 2,1
Dubleto δ 2,6
Singleto δ 3,2 (6H)
Tripleto δ 4,7

Escreva uma estrutura para **A**.

Problemas de Desafio

18.35 A seguir está um exemplo de uma sequência de reação desenvolvida por Derin C. D'Amico e Michael E. Jung (UCLA) que resulta na formação enantioespecífica de dois novos centros de quiralidade e uma ligação carbono—carbono. A sequência inclui uma reação de Horner–Wadsworth–Emmons (Seção 16.10B), uma epoxidação assimétrica de Sharpless (Seção 11.13) e um rearranjo novo que, finalmente, leva ao produto. Proponha um mecanismo para o rearranjo do álcool epóxi sob as condições mostradas para formar o produto aldólico. [*Sugestão*: o rearranjo pode também ser realizado primeiramente através da preparação de um éter trialquilsilílico a partir do álcool epóxi em uma reação separada e, então, através do tratamento do éter silílico resultante com um catalisador ácido de Lewis (por exemplo, BF_3).]

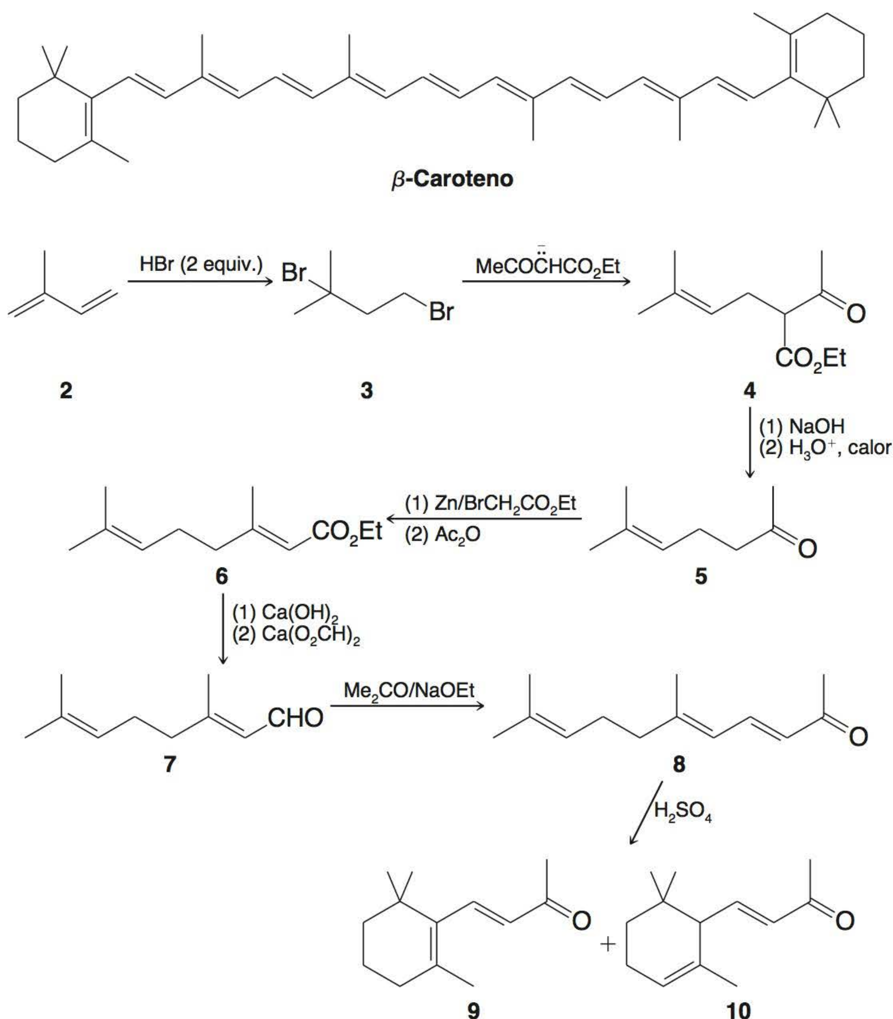




Problemas para Trabalho em Grupo

β-CAROTENO E ÁCIDO DEIDROABIÉTICO

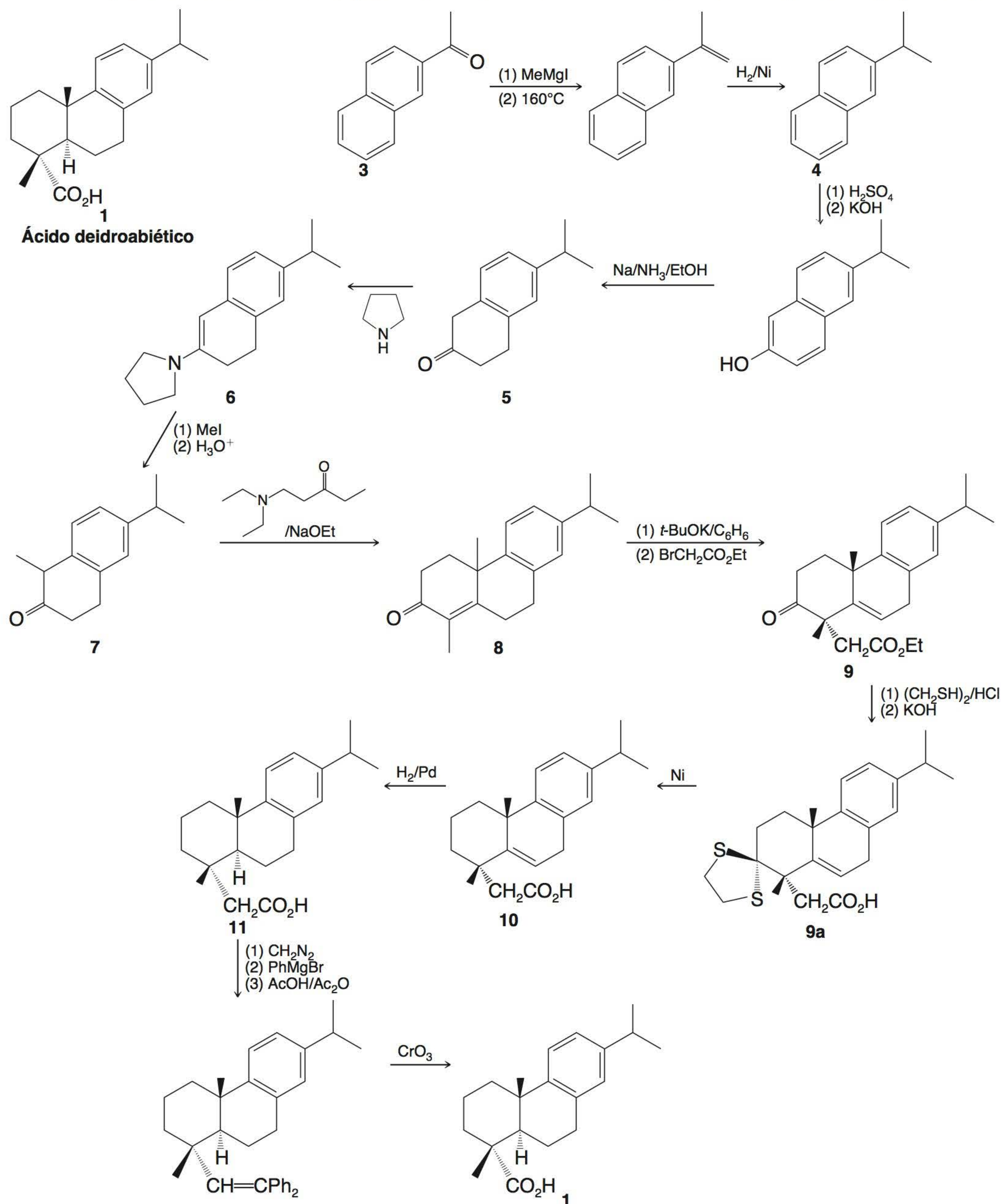
1. O β-caroteno é um hidrocarboneto altamente conjugado com uma cor laranja-avermelhada. A sua biossíntese ocorre via o caminho do isopreno (Tópico Especial E) e é encontrado, entre outras fontes, na abóbora. Uma das sínteses químicas do β-caroteno foi realizada próximo da virada do século XX por W. Ipatiew (*Ber*. **1901**, *34*, 594–596). As primeiras etapas desta síntese envolvem uma química que deve ser familiar a você. Escreva mecanismos para todas as reações dos compostos **2** a **5** e de **8** a **9** e **10**.



2. O ácido deidroabiético é um produto natural isolado da *Pinus palustris*. Ele é estruturalmente relacionado com o ácido abiético, que vem do breu. A síntese do ácido deidroabiético (*J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 284–292) foi realizada por Gilbert Stork. No decorrer da síntese, Stork descobriu a famosa reação de enamina.

(a) Escreva o mecanismo detalhado para as reações **5** a **7** a seguir.

(b) Escreva mecanismos detalhados para todas as reações de **8** a **9a** na síntese de Stork do ácido deidroabiético. Observe que **9a** contém um ditioacetal, que se forma de modo semelhante aos acetais que você já estudou (Capítulo 16).



(Estruturas de Fleming, I. Selected Organic Synthesis, p. 76. Direitos autorais John Wiley & Sons, Limitada. Reproduzido com permissão.)

Resumo dos Mecanismos

Enolatos: Substituição α

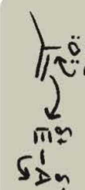
Reação Geral

$R-C(=\ddot{O}:)-C_{\alpha}H$ + $^{-}$:A ⇌ $R-C(-\ddot{O}:^{-})=C$ + $\overset{\delta+}{E}-\overset{\delta-}{A}$ ⇌ $R-C(=\ddot{O}:)-C_{\alpha}E$ + $^{-}$:A

+ estereoisômero (se o carbono α é, e/ou se E contém, um centro estereogênico)

Alguns grupos que aumentam a acidez do hidrogênio α	Bases típicas ($^{-}$:A) e solventes para a formação de enolato	Possíveis eletrófilos (E–A)	Produto(s)
Carbonila (R–C(=O)–C–H)	I. HO^{-} em H_2O ou ROH; ou RO^{-} em ROH. Útil para reações envolvendo enolatos termodinamicamente favorecidos e controle do produto no equilíbrio	H—A **Desprotonação–protonação** (pode levar à racemização e epimerização)	R–C(=O)–C–H
Nitrila (grupo ciano) (N≡C–C–H)	II. LDA (diisopropilamida de lítio) em THF ou DME. Útil, em geral, para formar enolatos em solventes apróticos (especialmente enolatos cineticamente favorecidos e alquilação direta)	:X—X: **Halogenação**	R–C(=O)–C–X
(e, em geral, outros grupos que possam estabilizar um carbânion α)		R′—X: **Alquilação**	R–C(=O)–C–R′

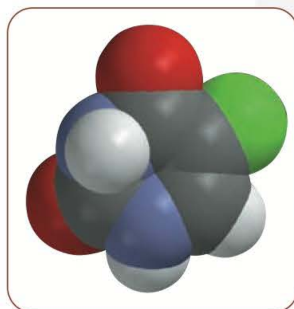
Substituição do hidrogênio α do enolato por H, X ou R



19 Reações de Condensação e de Adição Conjugada de Compostos Carbonilados

Mais Química de Enolatos





5-Fluoruracila, um inibidor enzimático que tem atividade anticancerígena disfarçando-se como um substrato natural.

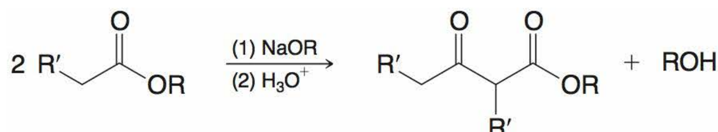
Neste capítulo, serão considerados mais dois tipos de reação de compostos carbonilados: reações de condensação e de adição conjugada. Ambos os tipos de reação envolvem enóis ou enolatos. Reações de condensação e de adição conjugada de compostos carbonilados são muito úteis em síntese, além de terem um significado biológico importante, como será visto mais adiante. Um exemplo biomédico está relacionado ao mecanismo de ação no combate ao câncer da 5-fluoruracila (veja modelo molecular), que se disfarça como o metabólito natural uracila, em uma reação de adição conjugada. Ao fazê-lo, a 5-fluoruracila interrompe, irreversivelmente, a biossíntese de um bloco de construção do DNA importante, exercendo, assim, seu efeito anticancerígeno. Muitos fármacos utilizados na medicina exercem seus efeitos, agindo como impostores de compostos naturais. Será visto, mais adiante neste capítulo, como funciona a 5-fluoruracila em "A Química de … Um Substrato de Enzima Suicida".



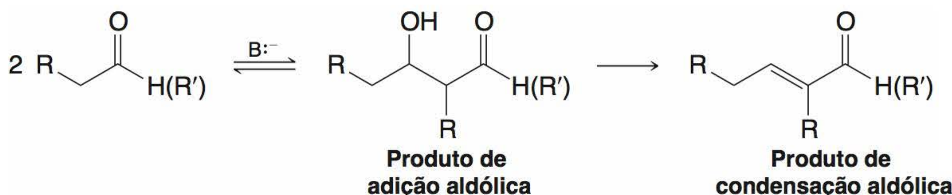
19.1 Introdução

Em **reações de condensação**, o enol ou enolato de um composto carbonilado reage com o grupo carbonila de outro composto carbonilado, unindo os dois reagentes. Como parte do processo, uma nova molécula derivada desses reagentes "condensa" (se forma). Muitas vezes, essa molécula é um álcool ou água. Os principais tipos de reações de condensação que serão estudados são a **condensação de Claisen** e a **condensação aldólica**. As condensações aldólicas são precedidas, mecanisticamente, por adições aldólicas, que também serão estudadas. O nome **aldol** deriva do fato de os grupos funcionais **ald**eído e álco**ol** estarem presentes nos produtos de muitas reações aldólicas.

Um Exemplo de uma Condensação de Claisen

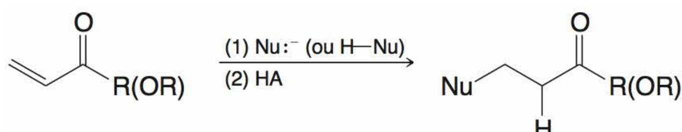


Um Exemplo de uma Adição e de uma Condensação Aldólica



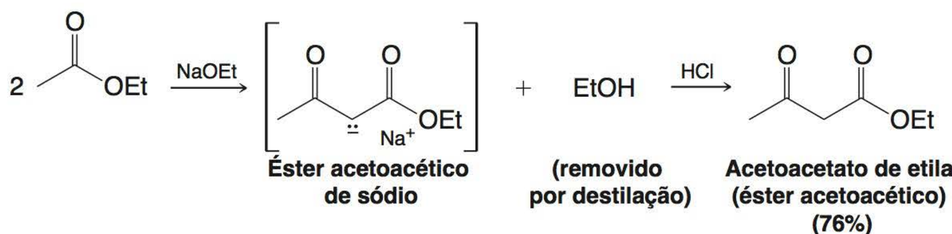
Reações de adição conjugada envolvem um nucleófilo, frequentemente um enolato, que se adiciona a uma posição β de um composto carbonilado α,β-insaturado. Uma das reações de adição conjugada mais comuns é a adição de Michael. Como será visto, a condensação aldólica fornece um modo de sintetizar compostos carbonilados α,β-insaturados que, posteriormente, podem ser usados em reações de adição conjugada subsequentes.

Um Exemplo de uma Adição Conjugada

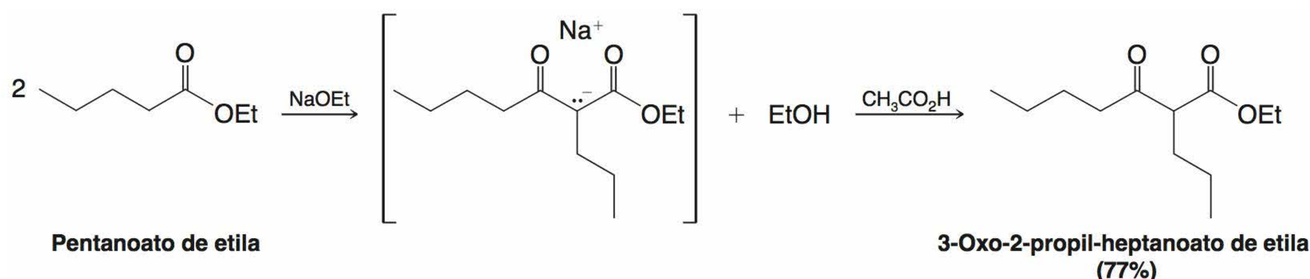


19.2 Condensação de Claisen: Síntese de β-Ceto-Ésteres

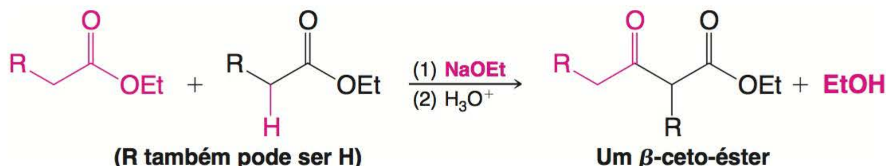
A condensação de Claisen é uma reação de formação de ligação carbono–carbono, que é útil na síntese de β-ceto-ésteres. No Capítulo 18 foi visto como β-ceto-ésteres são úteis em síntese. Em uma condensação de Claisen, o enolato de uma molécula de éster ataca o grupo carbonila de outra molécula do éster, resultando numa reação de substituição em acila, formando um β-ceto-éster e uma molécula de álcool. A molécula de álcool formada é proveniente do grupo alcoxila do éster. Um exemplo clássico é a condensação de Claisen pela qual o acetoacetato de etila (éster acetoacético) pode ser sintetizado.



Outro exemplo é a condensação de Claisen de duas moléculas de pentanoato de etila, formando 3-oxo-2-propil-heptanoato de etila.



Observando atentamente estes exemplos, é possível ver que, no global, ambas as reações envolvem uma condensação onde uma molécula do éster perde um hidrogênio α e a outra, um íon etóxido:



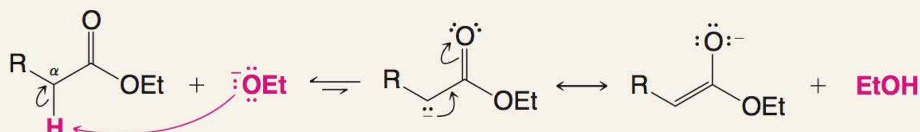
É possível entender como isso acontece se examinarmos detalhadamente o mecanismo da reação. Ao fazer isso, é possível perceber que o mecanismo da condensação de Claisen é um exemplo clássico de substituição em acila (isto é, adição nucleofílica a um grupo carbonila seguida de eliminação).



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

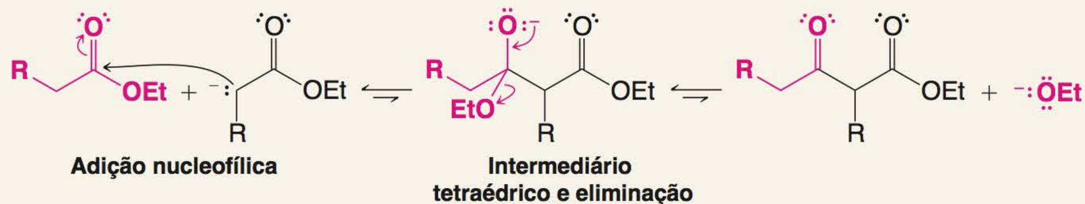
Condensação de Claisen

Etapa 1



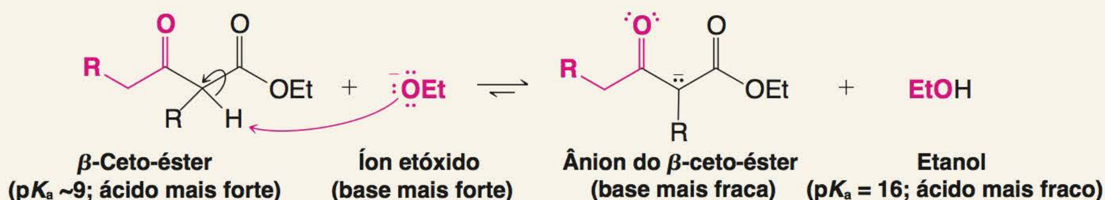
Um alcóxido (uma base) remove um próton α do éster, gerando um íon enolato nucleofílico. (A base alcóxida, usada para formar o enolato, deve ter o mesmo grupo alquila que o éster, por exemplo, etóxido no caso de um éster etílico; pois, de outro modo poderia ocorrer reação de transesterificação.) Embora os prótons α de um éster não sejam tão ácidos como os de aldeídos e cetonas, o enolato resultante é estabilizado por ressonância de modo semelhante.

Etapa 2



O enolato ataca o carbono da carbonila de outra molécula do éster, formando um intermediário tetraédrico. Um íon alcóxido é eliminado do intermediário tetraédrico, resultando na substituição do alcóxido pelo grupo proveniente do enolato. O resultado líquido é uma adição–eliminação no grupo carbonila do éster. *Até agora, no entanto, o equilíbrio global para o processo é desfavorável*, mas é deslocado no sentido do produto final pela remoção do hidrogênio α ácido do novo sistema β-dicarbonilado.

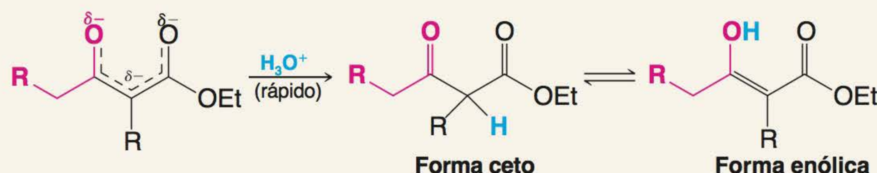
Etapa 3





Um íon alcóxido remove um próton α do produto de condensação recém-formado, resultando num íon β-ceto-éster estabilizado por ressonância. Esta etapa é altamente favorável e desloca o equilíbrio geral no sentido da formação do produto. O subproduto álcool (etanol, neste caso) pode ser destilado da mistura reacional na medida em que é formado, deslocando ainda mais o equilíbrio no sentido do produto desejado.

Etapa 4



Adição de ácido finaliza a reação, neutralizando a base e protonando o produto da condensação de Claisen. O produto β-ceto-éster existe como uma mistura em equilíbrio dos seus tautômeros ceto e enol.

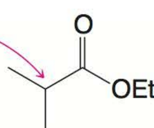
- Ao planejar uma reação com um éster e um íon alcóxido, é importante usar um alcóxido que tenha o mesmo grupo alquila que o grupo alcoxila do éster.

O grupo alcoxila do éster e do alcóxido têm que ser iguais para evitar uma reação de transesterificação (que ocorre com alcóxidos pelo mesmo mecanismo de hidrólise de éster promovida por base; Seção 17.7B). Na prática, ésteres etílicos e metílicos são os reagentes mais comuns nestes tipos de sínteses. Por isso, usamos etóxido de sódio quando ésteres etílicos estão envolvidos e metóxido de sódio quando ésteres metílicos estão envolvidos. (Em certos casos, é necessário usar outras bases, como será discutido mais adiante.)

- Ésteres que têm apenas um hidrogênio α não sofrem a condensação de Claisen comum.

O 2-metilpropanoato de etila é um exemplo de éster que não reage numa condensação de Claisen comum, porque tem apenas um hidrogênio α:

O carbono α tem apenas um átomo de hidrogênio.



Este éster não sofre condensação Claisen.

Metilpropanoato de etila

- Inspeção do mecanismo dado anteriormente permite entender claramente o porquê deste fato: um éster com apenas um hidrogênio α não terá um hidrogênio ácido quando a etapa 3 for atingida, e é nessa etapa que o equilíbrio é favorecido no sentido desejado, garantindo o sucesso da reação.

Na Seção 19.2B, será visto como um éster com apenas um hidrogênio α pode ser convertido em um β-ceto-éster por um método que utiliza uma base forte.

Problema de Revisão 19.1

(a) Escreva um mecanismo para todas as etapas da condensação de Claisen que ocorrem quando o propanoato de etila reage com íon etóxido. **(b)** Que produtos são formados quando a mistura reacional é acidificada?

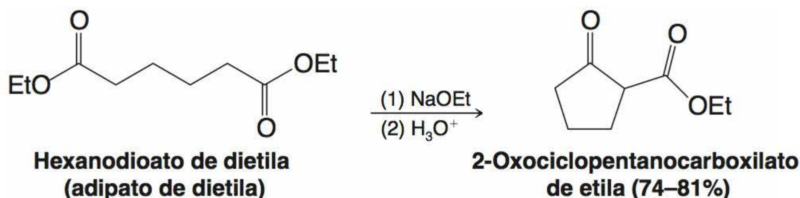
Problema de Revisão 19.2

Uma vez que os produtos obtidos a partir de condensações de Claisen são β-ceto-ésteres, reações subsequentes de hidrólise e descarboxilação desses produtos constituem um método geral para a síntese de cetonas. Mostre como é possível empregar essa técnica na síntese da 4-heptanona.

19.2A Condensação de Claisen Intramolecular: Condensação de Dieckmann

Uma condensação de Claisen intramolecular é chamada de **condensação de Dieckmann**. Por exemplo, quando hexanodioato de dietila é aquecido com etóxido de sódio e a mistura

reacional é posteriormente acidificada, há formação de 2-oxociclopentanocarboxilato de etila:



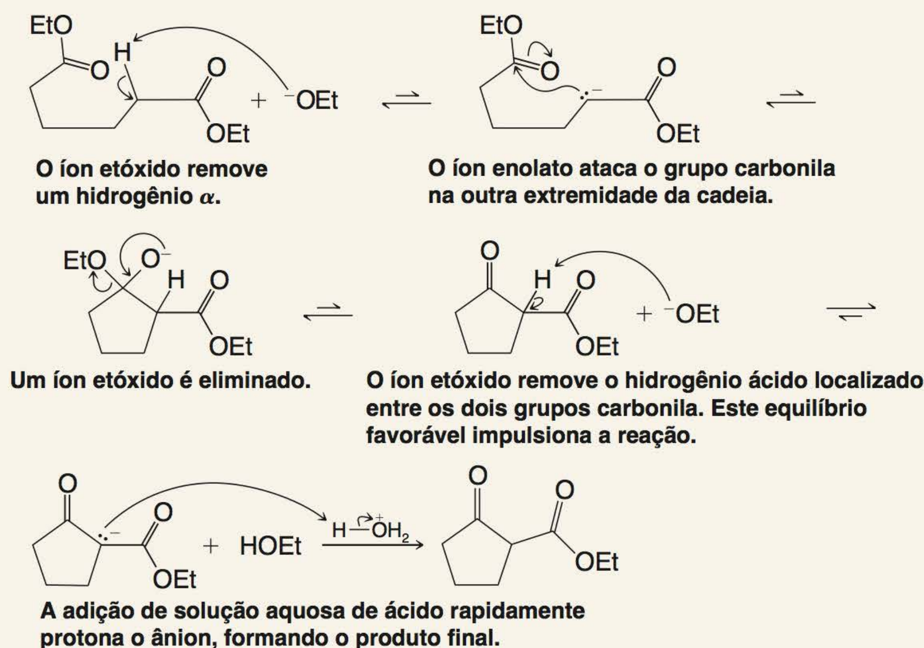
- Em geral, a condensação de Dieckmann é útil somente na formação de anéis de cinco e seis membros.

Anéis de quatro membros ou menos são desfavorecidos devido à tensão angular. Anéis maiores do que com sete membros são entropicamente desfavorecidos devido ao maior número de conformações disponíveis de um precursor de cadeia mais longa, caso em que condensações intermoleculares começam a competir consideravelmente.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Condensação de Dieckmann



Problema de Revisão 19.3

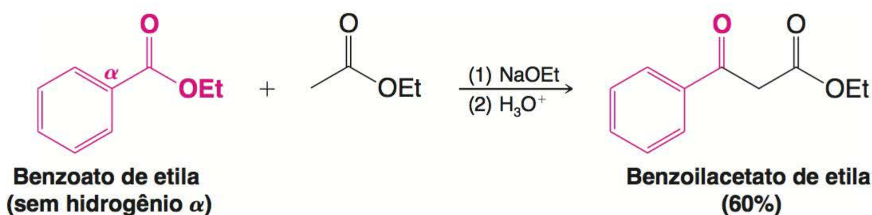
(a) Que produtos são esperados de uma condensação de Dieckmann do heptanodioato de dietila? **(b)** Explique o fato de o pentanodioato de dietila (glutarato de dietila) não sofrer uma condensação de Dieckmann.

19.2B Condensação de Claisen Cruzada

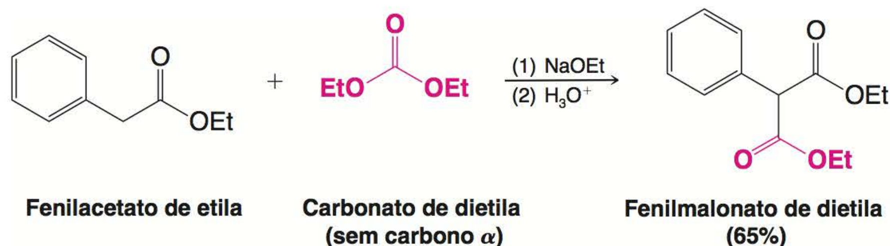
- Condensações de Claisen cruzadas são possíveis **quando um componente éster não tem hidrogênio *α*** e, portanto, é incapaz de formar um íon enolato e sofrer autocondensação.

Benzoato de etila, por exemplo, condensa com acetato de etila para formar benzoilacetato de etila:





Fenilacetato de etila condensa com carbonato de dietila para formar fenilmalonato de dietila:

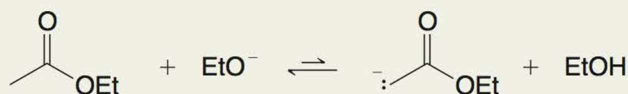


Problema Resolvido 19.1

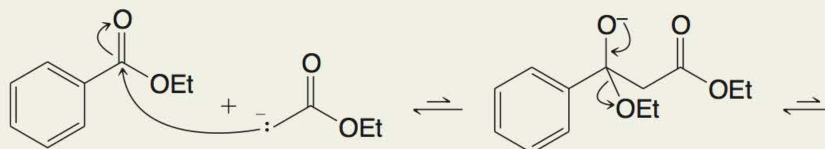
Escreva um mecanismo para todas as etapas da condensação de Claisen entre benzoato de etila e acetato de etila.

RESPOSTA

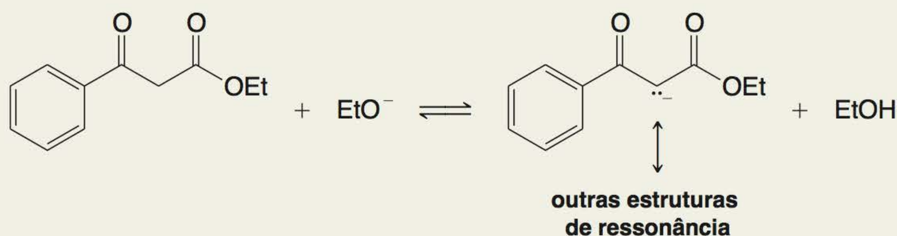
Etapa 1



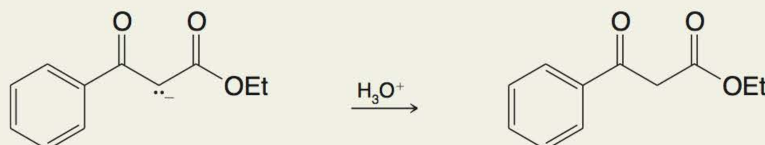
Etapa 2



Etapa 3



Etapa 4

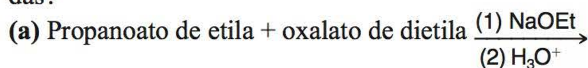


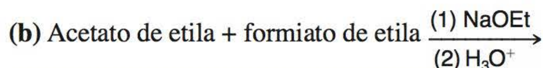
Problema de Revisão 19.4

Escreva mecanismos que justifiquem os produtos formados na condensação de Claisen cruzada ilustrada anteriormente entre fenilacetato de etila e carbonato de dietila.

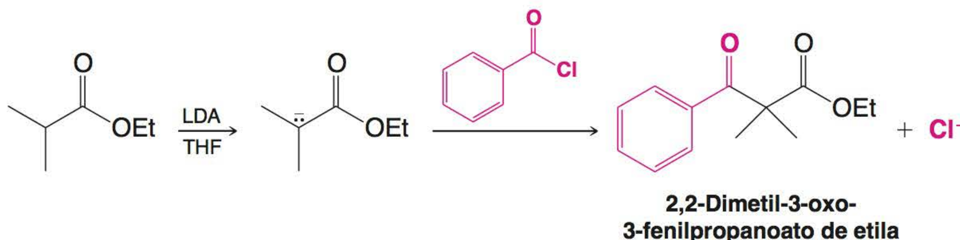
Problema de Revisão 19.5

Que produtos são esperados em cada uma das seguintes condensações de Claisen cruzadas?



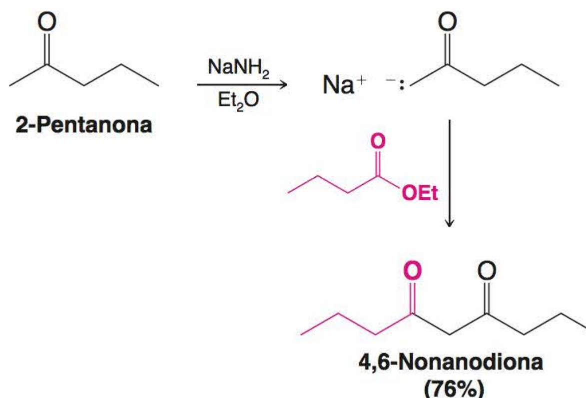


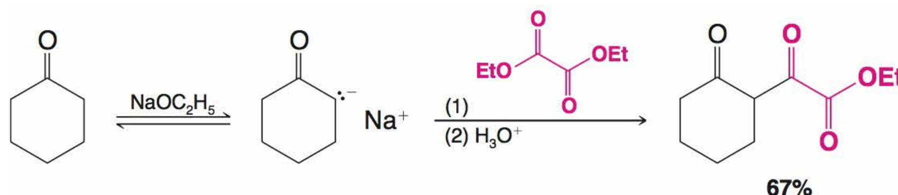
Como aprendemos anteriormente, ésteres que têm apenas um hidrogênio α não podem ser convertidos a β-ceto-ésteres por etóxido de sódio. No entanto, eles podem ser convertidos a β-ceto-ésteres por reações que utilizam bases muito fortes, como diisopropilamideto de lítio (LDA do inglês "lithium diisopropylamide") (Seção 18.4). A base forte converte o éster no seu íon enolato com rendimento quase quantitativo. Isso permite *acilar* o íon enolato, tratando-o com um cloreto de acila ou um éster. Um exemplo desta técnica, utilizando LDA, é mostrado a seguir:



19.3 Compostos β-Dicarbonilados por Acilação de Enolatos de Cetonas

Íons enolatos provenientes de cetonas também reagem com ésteres em reações de substituição nucleofílica semelhantes a condensações de Claisen. No exemplo a seguir, apesar de ser possível a formação de dois ânions diferentes na reação da 2-pentanona com amideto de sódio, o produto principal é proveniente do carbânion primário. Isto porque (a) os átomos de hidrogênio α primários são um pouco mais ácidos do que os átomos de hidrogênio α secundários e (b) na presença da base forte ($NaNH_2$), em um solvente aprótico (Et_2O), o enolato cinético é formado (veja a Seção 18.4). O LDA poderia ser usado da mesma forma como base.

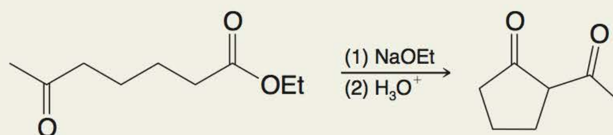




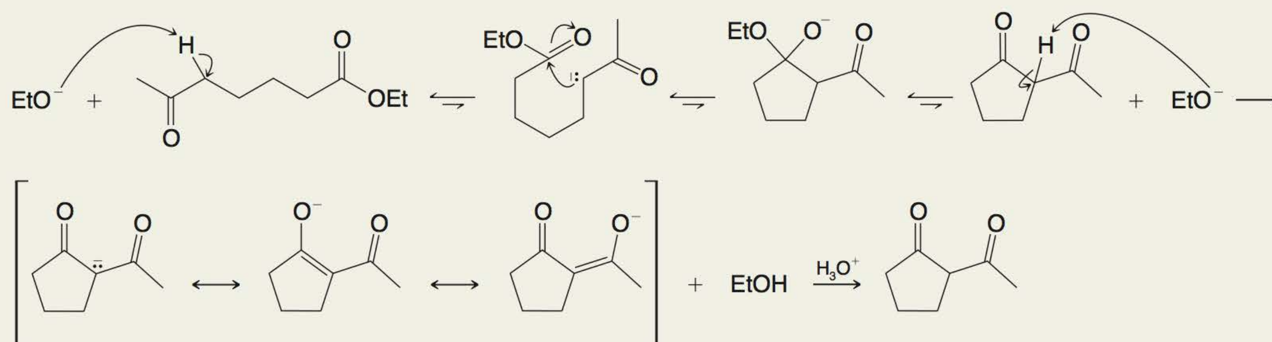


Problema Resolvido 19.2

Ceto-ésteres são capazes de sofrer reações de ciclização semelhantes à condensação de Dieckmann. Escreva um mecanismo para a reação vista a seguir.

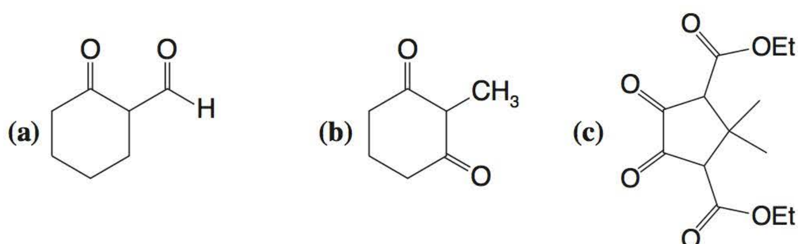


RESPOSTA



Mostre como sintetizar cada um dos seguintes compostos utilizando, como reagentes de partida, ésteres, cetonas, halogenetos de acila e assim por diante:

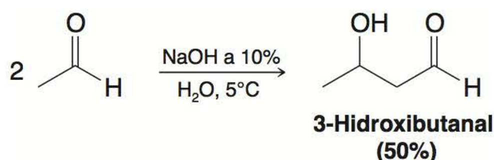
Problema de Revisão 19.6



19.4 Reações Aldólicas: Adição de Enóis e Enolatos a Aldeídos e Cetonas

- Adições aldólicas e condensações aldólicas representam, em conjunto, uma classe importante de reações na formação de ligação carbono–carbono.

Uma reação aldólica começa com a adição de um enol ou enolato ao grupo carbonila de um aldeído ou cetona, formando um β-hidroxialdeído ou uma β-hidroxicetona como produto inicial. Um exemplo simples é mostrado a seguir, onde duas moléculas de acetaldeído (etanal) reagem para formar 3-hidroxibutanal, isto é, um "aldol", contendo ambos os grupos funcionais, **ald**eído e álco**ol**. Reações desse tipo geral são conhecidas como **adições aldólicas**.



Como será visto, o produto inicial da adição aldólica sofre desidratação para formar um aldeído α,β-insaturado ou uma cetona α,β-insaturada. Quando isso ocorre, a reação global é uma **condensação aldólica**. Primeiro será visto o mecanismo de uma adição aldólica.

19.4A Reações de Adição Aldólica

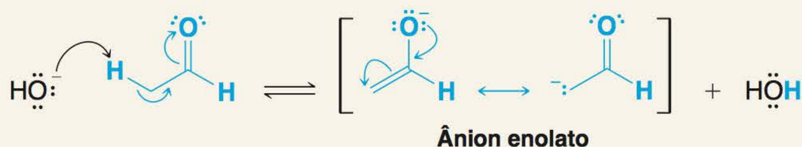
Uma adição aldólica é uma reação em equilíbrio quando ela é realizada em um solvente prótico com uma base como hidróxido ou um alcóxido. O mecanismo de uma adição aldólica envolvendo um aldeído é mostrado a seguir.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Adição Aldólica

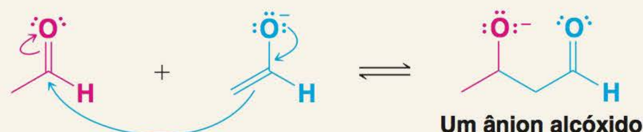
Etapa 1 ***Formação do enolato***



Ânion enolato

Nesta etapa, a base (um íon hidróxido) remove um próton do carbono α de uma molécula de acetaldeído, formando um enolato estabilizado por ressonância.

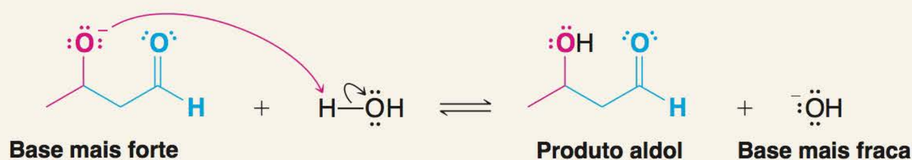
Etapa 2 ***Adição do enolato***



Um ânion alcóxido

Em seguida, o enolato atua como um nucleófilo e ataca o carbono da carbonila de uma segunda molécula de acetaldeído, formando um ânion alcóxido.

Etapa 3 ***Protonação do alcóxido***



Base mais forte **Produto aldol** **Base mais fraca**

Agora, o ânion alcóxido remove um próton de uma molécula de água, formando o aldol.

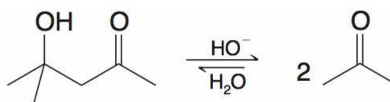
Com cetonas, a etapa de adição que leva ao aldol é desfavorecida por causa do impedimento estérico, e o equilíbrio favorece os precursores do aldol em vez do produto de adição (Seção 19.4B). No entanto, como será visto na Seção 19.4C, a desidratação do aldol formado pode deslocar o equilíbrio no sentido do produto, quer o reagente seja um aldeído ou uma cetona. Adições de enolato a ambos, aldeídos e cetonas, são igualmente viáveis quando uma base mais forte (como o LDA) é usada em um solvente aprótico (Seção 19.5B).

19.4B Reação de Retroaldol

Como as etapas do mecanismo de adição aldólica são facilmente reversíveis, uma **reação de retroaldol** (reação aldólica reversa) pode ocorrer, convertendo um β-hidroxialdeído ou uma β-hidroxicetona nos precursores de uma adição aldólica. Por exemplo, quando 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona é aquecida com hidróxido em água, a mistura final em equilíbrio consiste, essencialmente, em acetona, o produto retroaldol.

Dica Útil

Veja em "A Química de ... Uma Reação de Retroaldol na Glicólise: Dividindo Recursos para Duplicar o Rendimento de ATP" para uma aplicação bioquímica importante que aumenta a produção de energia a partir da glicose.







A QUÍMICA DE ...

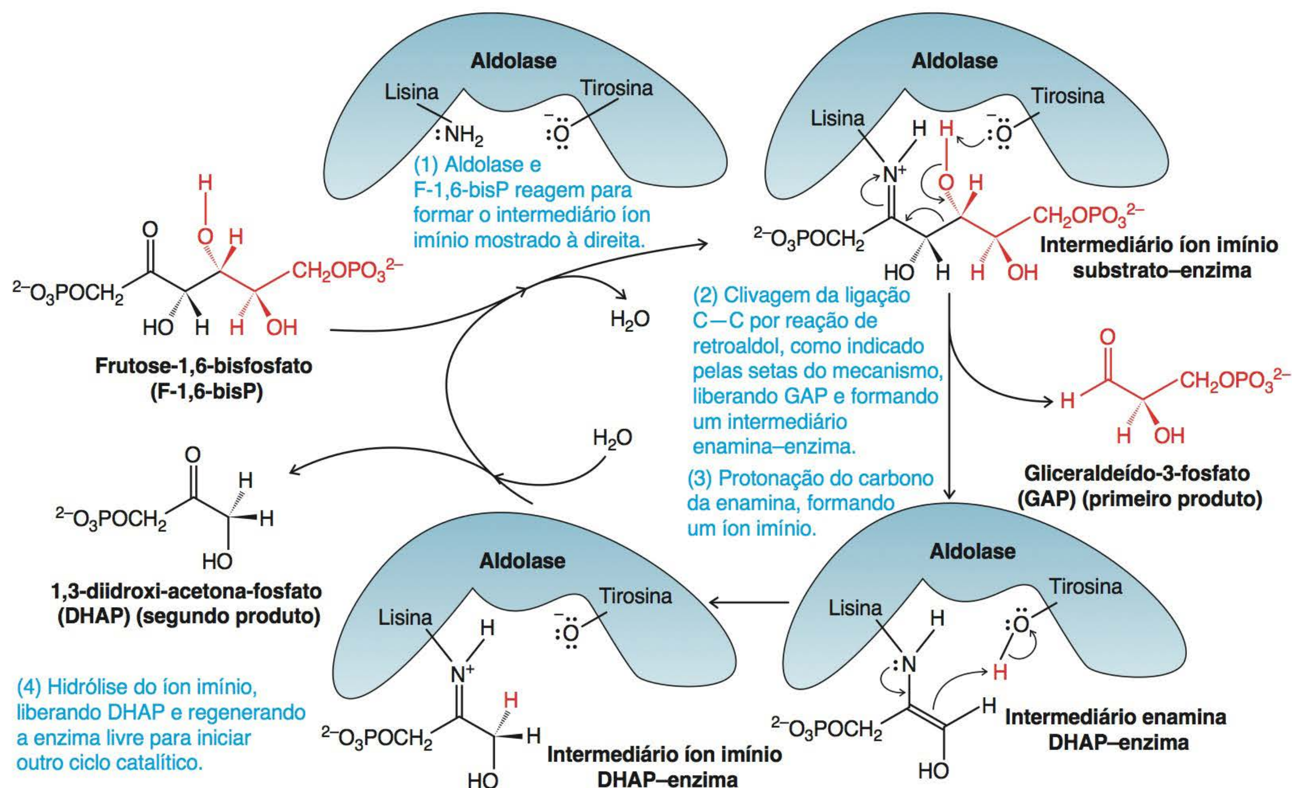
Uma Reação de Retroaldol na Glicólise: Dividindo Recursos para Duplicar o Rendimento de ATP

A glicólise é uma via fundamental para a produção de ATP em sistemas vivos. O caminho de reação começa com uma molécula de glicose e termina com duas moléculas de piruvato e um rendimento líquido de duas moléculas de ATP. A aldolase, uma enzima da glicólise, desempenha um papel fundamental, dividindo um composto de seis átomos de carbono, frutose-1,6-bisfosfato (derivado da glicose), em dois compostos contendo cada um três átomos de carbono: gliceraldeído-3-fosfato (GAP) e 1,3-diidroxi-acetona-fosfato (DHAP). Esse processo é essencial porque fornece duas unidades de três carbonos para a fase final da glicólise, onde é obtido o rendimento líquido de duas moléculas de ATP por glicose. (Duas moléculas de ATP são consumidas para formar frutose-1,6-bisfosfato e apenas duas são produzidas por piruvato. Assim, são necessárias duas passagens pela segunda fase da glicólise para obter um rendimento líquido de duas moléculas de ATP por glicose.)

A reação de clivagem catalisada pela aldolase é uma reação de retroaldol. Detalhes do mecanismo são mostrados aqui, começando pela esquerda com a frutose-1,6-bisfosfato.

Dois intermediários decisivos no mecanismo da aldolase envolvem grupos funcionais estudados (Capítulo 16): uma imina (protonada na forma de um cátion imínio) e uma enamina. No mecanismo da aldolase, um cátion imínio atua como um aceptor de densidade eletrônica durante a clivagem da ligação C—C (etapa 2), da mesma forma que o grupo carbonila faz numa reação de retroaldol. Nesta etapa, o cátion imínio é convertido numa enamina, que corresponde ao enol ou enolato formado quando um grupo carbonila aceita densidade eletrônica durante a clivagem da ligação C—C numa reação de retroaldol comum. Assim, o intermediário enamina é uma fonte de um par de elétrons usado para formar uma ligação com um próton retirado da hidroxila da tirosina no sítio ativo da aldolase (etapa 3). Finalmente, o grupo imínio resultante sofre hidrólise (etapa 4), liberando a aldolase para outro ciclo catalítico e liberando DHAP, o segundo produto da reação de retroaldol. Em seguida, pelo processo descrito em "A química de ... TIM (triose-fosfato isomerase) e Reciclagem de Carbono via Enol" (Capítulo 18), DHAP é isomerizado a GAP, para transformação para piruvato e síntese de mais duas moléculas de ATP.

Como visto com a aldolase, os grupos funcionais imina e enamina têm papéis muito difundidos na química biológica. No entanto, o papel das funções imina e enamina em biologia são previsíveis baseado nas suas reatividades químicas inerentes.

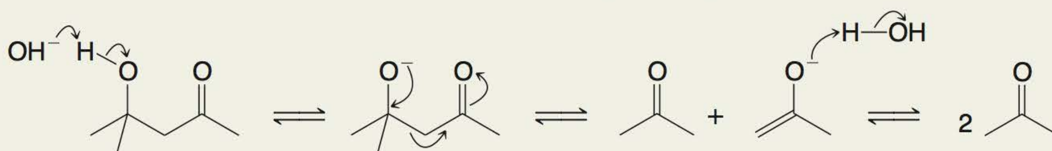


Este resultado não é surpreendente, porque sabemos que o equilíbrio da reação de adição aldólica (o inverso da reação anterior) não é favorável quando o enolato reage com uma cetona. Todavia, como mencionado anteriormente, a desidratação de um produto de adição aldólica pode deslocar o equilíbrio no sentido do produto. A desidratação aldólica será discutida mais adiante (Seção 19.4C).

Problema Resolvido 19.3

A etapa de clivagem da ligação carbono–carbono em uma reação de retroaldol envolve, em meio básico, um grupo de saída que é um enolato ou, em meio ácido, um enol. Considerando meio básico, escreva um mecanismo para a reação de retroaldol da 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona (mostrada anteriormente).

ESTRATÉGIA E RESPOSTA A base remove o próton do grupo β-hidroxila, iniciando a reação inversa da adição aldólica. Enquanto o alcóxido é revertido ao grupo carbonila, uma ligação carbono–carbono é clivada, eliminando o enolato como um grupo de saída. Isso libera uma das moléculas carboniladas originais. A protonação do enolato forma a outra.



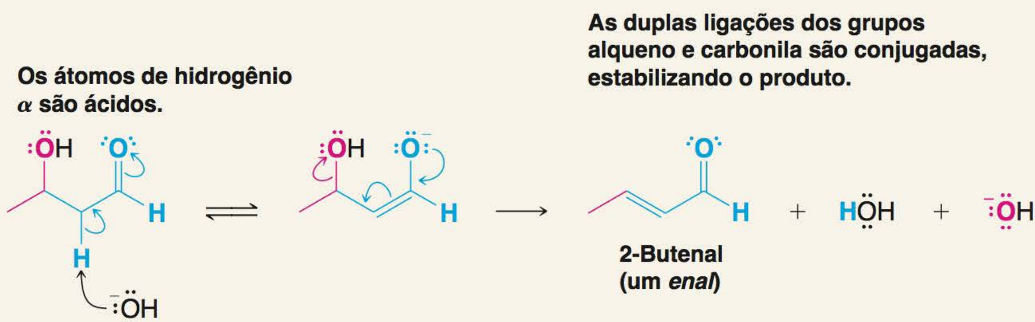
19.4C Reações de Condensação Aldólica: Desidratação do Produto de Adição Aldólica

A desidratação de um produto de adição aldólica forma um sistema conjugado, no caso, um composto carbonilado α,β-insaturado. O processo geral é chamado de **condensação aldólica** e o produto pode ser chamado de enal (alqu*eno* *al*deído) ou enona (alqu*eno* cet*ona*), dependendo do grupo carbonila no produto. O equilíbrio da desidratação é, essencialmente, irreversível devido à estabilidade do sistema conjugado enal ou enona. Por exemplo, 3-hidroxibutanal, produto da reação de adição aldólica mostrada na Seção 19.4, desidrata sob aquecimento, formando 2-butenal. Um mecanismo para a desidratação é mostrado a seguir.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Desidratação do Produto de Adição Aldólica



Ainda que o íon hidróxido seja um grupo de saída nessa reação, a formação irreversível do produto desidratado, devido à estabilidade da conjugação, desloca o equilíbrio da reação no sentido do produto.



19.4D Condensações Aldólicas Catalisadas por Ácido

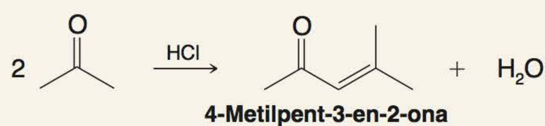
As reações aldólicas também podem ocorrer sob catálise ácida, e, neste caso, a reação geralmente conduz ao produto α,β-insaturado por desidratação direta do intermediário aldol β-hidroxi. Desta maneira, cetonas podem ser usadas com êxito numa reação aldólica. No exemplo a seguir, a acetona forma o correspondente produto de condensação aldólica, 4-metilpent-3-en-2-ona, sob tratamento com HCl.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

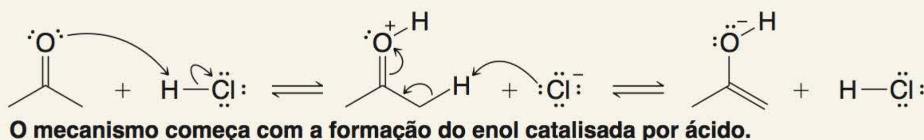
Reação Aldólica Catalisada por Ácido

REAÇÃO

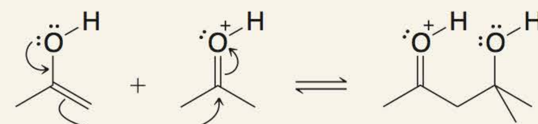


4-Metilpent-3-en-2-ona

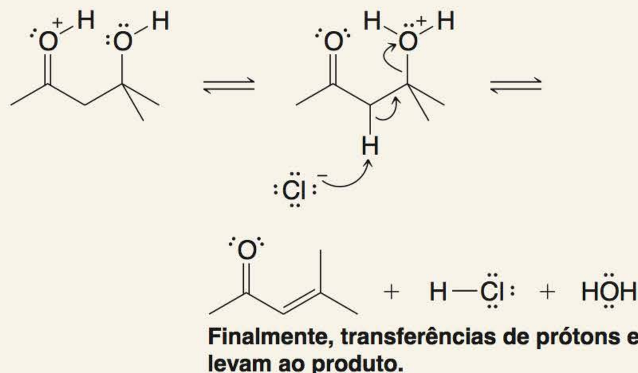
MECANISMO



O mecanismo começa com a formação do enol catalisada por ácido.



Então ocorre adição do enol ao grupo carbonila protonado de outra molécula de acetona.



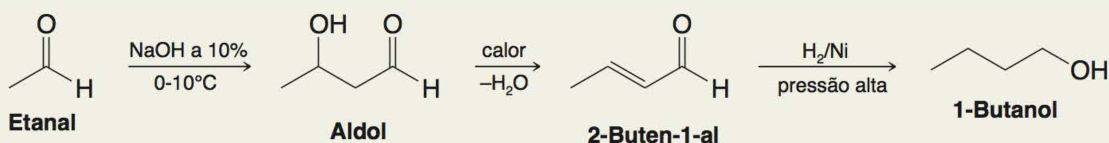
Finalmente, transferências de prótons e desidratação levam ao produto.

A catálise ácida pode promover reações adicionais após a condensação aldólica. Um exemplo é dado no Problema de Revisão 19.8. Geralmente, é mais comum na síntese para uma reação aldólica que a reação seja realizada em condições básicas do que ácidas.

Problema Resolvido 19.4

Um processo industrial para a síntese de 1-butanol começa com etanal. Mostre como esta síntese pode ser realizada.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA Etanal pode ser convertido para um aldol via uma adição aldólica. Então, a desidratação forma 2-buten-1-al, que pode ser hidrogenado para formar 1-butanol.



Problema de Revisão 19.7

A condensação aldólica da acetona catalisada por ácido (mostrada anteriormente) também forma 2,6-dimetil-hepta-2,5-dien-4-ona. Escreva um mecanismo que explique a formação desse produto.

Problema de Revisão 19.8

O aquecimento da acetona com ácido sulfúrico forma mesitileno (1,3,5-trimetilbenzeno). Proponha um mecanismo para esta reação.

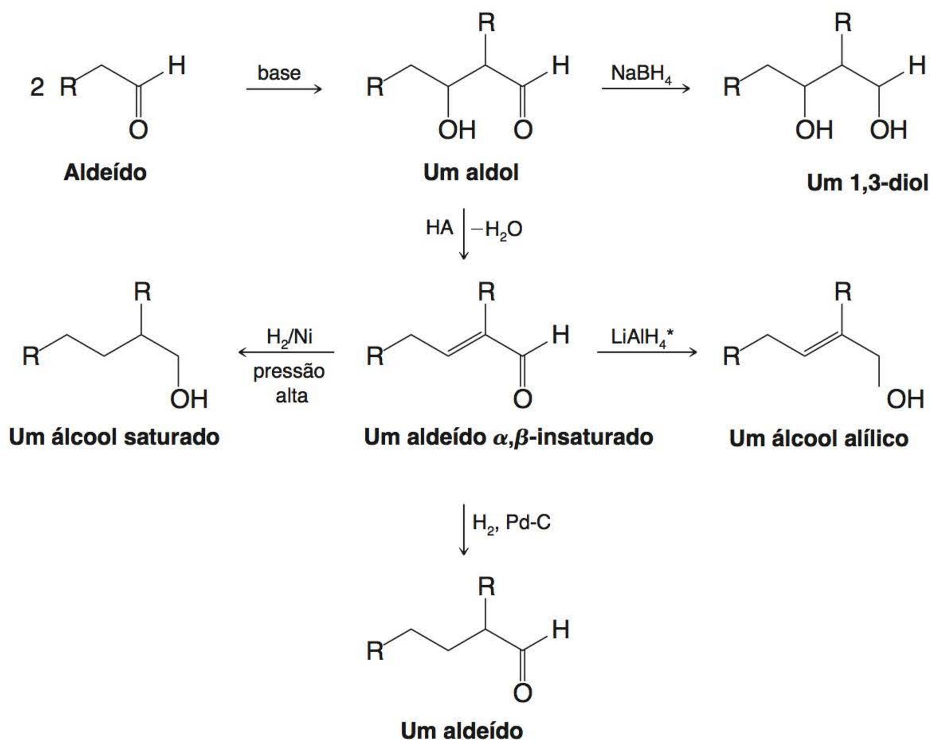
19.4E Aplicações Sintéticas das Reações Aldólicas

Como estamos começando a ver, as adições e condensações aldólicas são métodos importantes na formação de ligação carbono–carbono. Elas também resultam em compostos carbonilados β-hidroxilados e α,β-insaturados, úteis em outras transformações sintéticas. Algumas reações representativas são mostradas a seguir.

Dica Útil

A reação aldólica: uma ferramenta de síntese. Veja também a revisão de Conexões Sintéticas no final do capítulo.

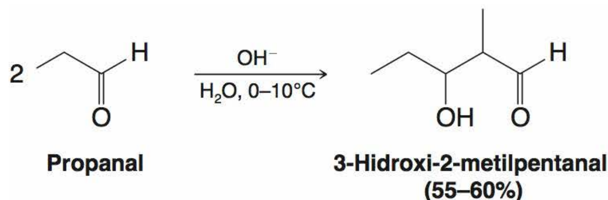
Reação Aldólica em Síntese



* $LiAlH_4$ reduz somente o grupo carbonila de aldeídos e cetonas α,β-insaturados. $NaBH_4$, geralmente, reduz também a ligação dupla carbono–carbono.

Problema de Revisão 19.9

(**a**) Escreva um mecanismo para a reação mostrada a seguir, de adição aldólica de propanal.





(**b**) Explique por que o produto da adição aldólica é o 3-hidroxi-2-metilpentanal e não o 4-hidroxi-hexanal.
(**c**) Que produtos podem ser formados se a mistura reacional for aquecida?

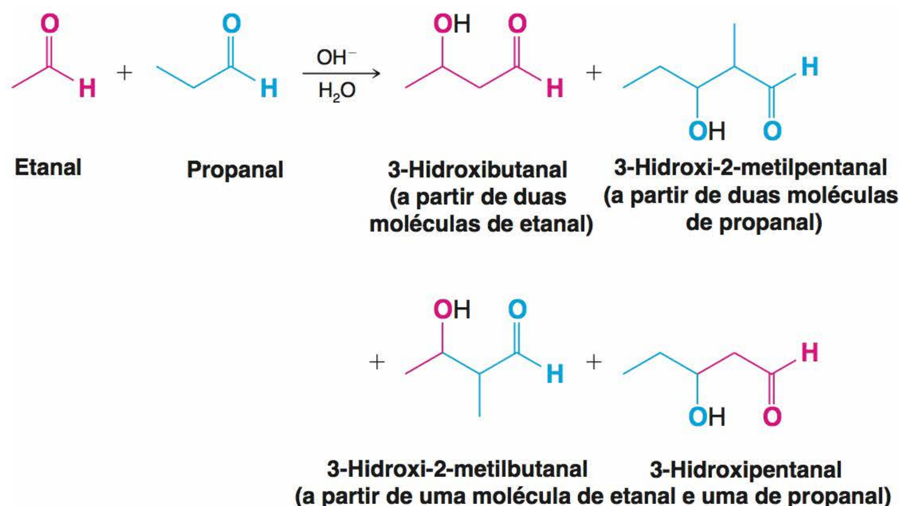
Problema de Revisão 19.10

Mostre como cada um dos produtos vistos a seguir poderia ser sintetizado a partir do butanal:
(**a**) 2-Etil-3-hidroxi-hexanal
(**b**) 2-Etil-hex-2-en-1-ol
(**c**) 2-Etil-hexan-1-ol
(**d**) 2-Etil-hexano-1,3-diol (o repelente de insetos "6-12")

Até agora, foram considerados apenas exemplos de reações aldólicas onde o reagente forma um produto de dimerização. Nas próximas seções, será discutido o uso de reações aldólicas para preparar, de modo mais geral, compostos carbonilados β-hidroxilados e α,β-insaturados. Depois, serão estudadas as chamadas reações de adição conjugada (Seção 19.7), que possibilitam que possamos posteriormente obter sistemas carbonilados α,β-insaturados provenientes da condensação aldólica.

19.5 *Condensações Aldólicas Cruzadas*

Uma reação aldólica que começa com dois compostos carbonilados diferentes é chamada de **reação aldólica cruzada**. A não ser que condições específicas estejam envolvidas, uma reação aldólica cruzada pode levar a uma mistura de produtos a partir de vários pares de reagentes carbonilados, como ilustrado pelo exemplo da reação vista a seguir com etanal e propanal.



Portanto, as condensações aldólicas cruzadas têm uso sintético prático, segundo duas abordagens gerais, que permitem o controle sobre a distribuição dos produtos. A primeira abordagem depende de fatores estruturais dos reagentes carbonilados e do papel favorável ou desfavorável que o equilíbrio da adição aldólica exerce sobre a distribuição do produto. Nesta abordagem, bases relativamente fracas, como hidróxido ou um alcóxido, são usadas em um solvente prótico, como a água ou um álcool. A segunda abordagem, chamada de reação aldólica direcionada, envolve o uso de uma base forte, como LDA, em um solvente aprótico. Na presença de uma base forte, um dos reagentes pode ser quase completamente convertido no seu enolato, que então pode reagir com o outro reagente carbonilado.

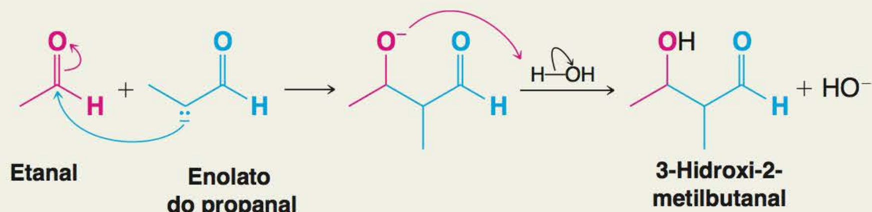
Problema Resolvido 19.5

Mostre como cada um dos quatro produtos mostrados no início desta seção é formado na adição aldólica cruzada entre etanal e propanal.

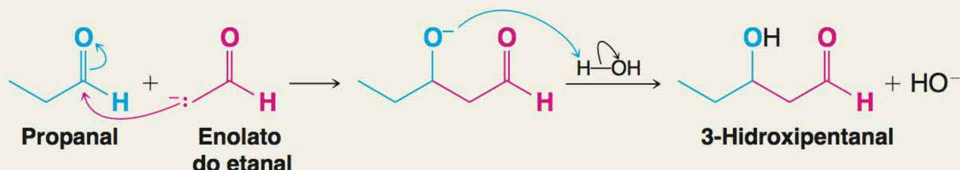
RESPOSTA Em solução aquosa básica, quatro espécies orgânicas estão presentes inicialmente: moléculas de etanal, moléculas de propanal, ânions enolatos derivados do etanal e ânions enolatos derivados do propanal.

Como visto anteriormente (Seção 19.4), uma molécula de etanal pode reagir com seu enolato, formando 3-hidroxibutanal (aldol). Do mesmo modo (Problema de Revisão 19.9), o propanal pode reagir com seu ânion enolato, formando 3-hidroxi-2-metilpentanal. Os outros dois produtos são formados da seguinte maneira.

O 3-hidroxi-2-metilbutanal é formado quando o enolato do propanal reage com etanal.



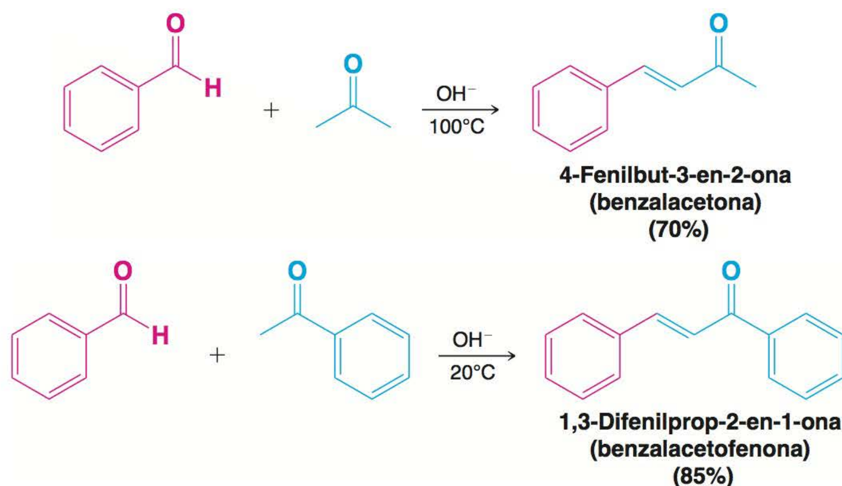
E, finalmente, o 3-hidroxipentanal é formado quando o enolato do etanal reage com propanal.



19.5A Condensações Aldólicas Cruzadas Usando Bases Fracas

Reações aldólicas cruzadas sã possíveis com bases fracas, tais como hidróxido ou um alcóxido, quando um reagente carbonilado não tem um hidrogênio α. Um reagente sem hidrogênio α não pode sofrer autocondensação porque ele não pode formar um enolato. Evitamos a autocondensação do outro reagente, que tem um hidrogênio α, adicionando-o lentamente à solução do primeiro reagente com a base fraca. Nestas condições, a concentração do reagente com um hidrogênio α é sempre baixa e ele está presente, principalmente, como enolato. A reação principal que ocorre é entre este enolato e o composto carbonilado que não tem hidrogênios α. As reações mostradas na Tabela 19.1 são exemplos ilustrativos desta abordagem.

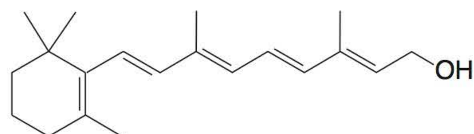
Os exemplos de reações aldólicas cruzadas, mostrados na Tabela 19.1, envolvem aldeídos como ambos os reagentes. No entanto, uma cetona pode ser usada como um dos reagentes, porque cetonas não sofrem autocondensação apreciavelmente devido ao impedimento estérico na etapa de adição da reação aldólica. Os exemplos a seguir ilustram condensações aldólicas cruzadas onde um dos reagentes é uma cetona. Essas reações são chamadas de condensações de Claisen–Schmidt. No final dos anos 1800, Schmidt descobriu e Claisen desenvolveu este tipo de reação aldólica.





Nestas reações, a desidratação ocorre facilmente porque a ligação dupla que se forma está conjugada simultaneamente com o grupo carbonila e com o anel benzênico. Em geral, a desidratação do aldol é particularmente favorecida, quando ela conduz a um sistema conjugado estendido.

Como mais um exemplo, uma etapa importante na síntese comercial da vitamina A emprega uma condensação aldólica cruzada entre geranial e acetona:



Vitamina A

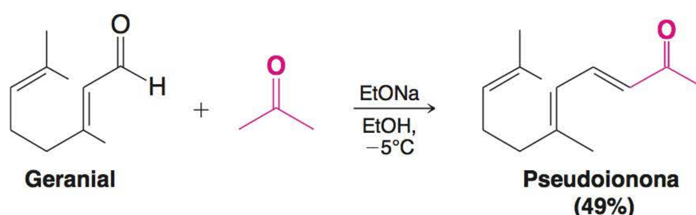


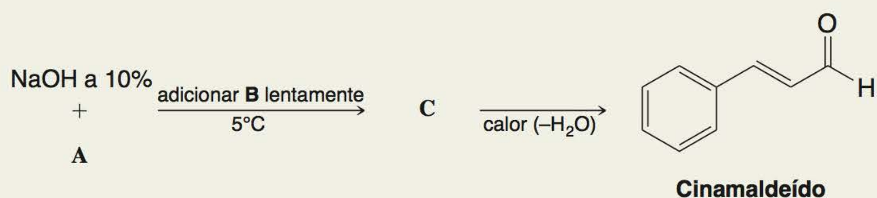
TABELA 19.1 Reações Aldólicas Cruzadas

Este Reagente sem Hidrogênio α É Colocado em Meio Básico	Este Reagente com um Hidrogênio α É Adicionado Lentamente		Produto
Benzaldeído	Propanal	OH^-, 10°C	2-Metil-3-fenil-2-propenal (α-metilcinamaldeído) (68%)
Benzaldeído	Fenilacetaldeído	OH^-, 20°C	2,3-Difenil-2-propenal
Formaldeído	2-Metilpropanal	Na_2CO_3 diluído, 40°C	3-Hidroxi-2,2-dimetilpropanal (> 64%)

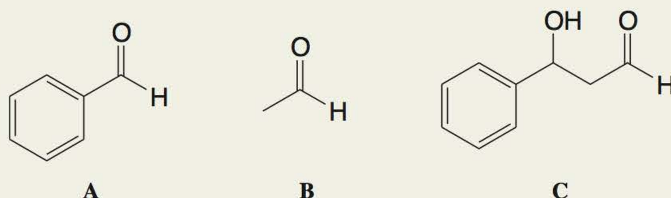
Geranial é um aldeído natural que pode ser obtido a partir do óleo essencial de capim-limão. O hidrogênio α do geranial é *vinílico* e, portanto, não é significativamente ácido. Observe também, nesta reação, que a desidratação ocorre facilmente porque estende o sistema conjugado.

Problema Resolvido 19.6

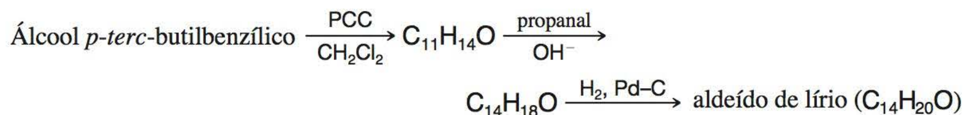
O esquema a seguir descreve uma reação aldólica cruzada de uso prático que pode ser usada para a síntese do cinamaldeído (a essência de canela, usada na culinária). Dê as estruturas que estão faltando neste esquema.



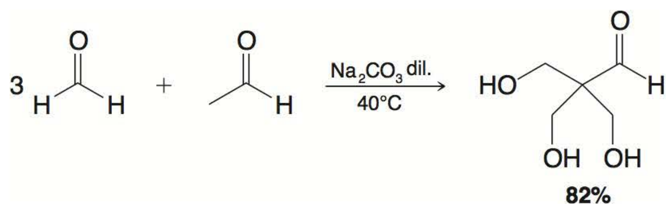
ESTRATÉGIA E RESPOSTA O composto **A** é o benzaldeído, **B** é o etanal (acetaldeído) e o intermediário **C** é mostrado a seguir.



Problema de Revisão 19.11 O esquema a seguir descreve uma síntese do lilial (aldeído de lírio), um composto usado em perfumes. Dê as estruturas que estão faltando neste esquema.

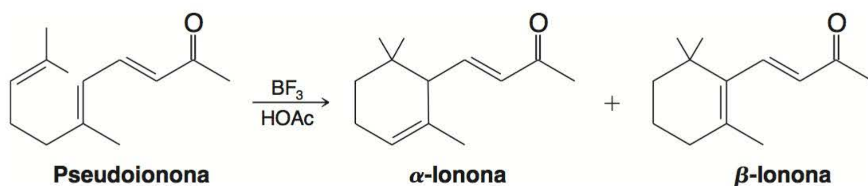


Problema de Revisão 19.12 Quando excesso de formaldeído em meio básico é tratado com etanal, a seguinte reação ocorre:



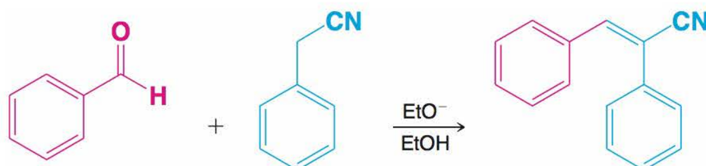
Escrever um mecanismo que explique a formação do produto.

Problema de Revisão 19.13 Quando a pseudoionona é tratada com BF_3, em ácido acético, ocorre ciclização, formando α- e β-ionona. Esta é mais uma etapa na síntese da vitamina A.



(a) Escreva mecanismos que expliquem a formação da α- e β-ionona.
(b) A β-ionona é o produto principal. Explique.
(c) Qual ionona deve absorver em maior comprimento de onda na região UV visível? Por quê?

Nitrilas com átomos de hidrogênio α também são ácidos muito fracos ($pK_a \cong 25$) e, consequentemente, também podem sofrer condensações do tipo aldol. Um exemplo é a condensação do benzaldeído com fenil-acetonitrila:



Problema de Revisão 19.14

(a) Escreva estruturas de ressonância para o ânion da acetonitrila que justifiquem o fato de esta nitrila ser um ácido mais forte do que o etano. **(b)** Dê um mecanismo etapa a etapa para a condensação entre benzaldeído e acetonitrila.

19.5B Condensações Aldólicas Cruzadas Usando Bases Fortes: Enolatos de Lítio e Reações Aldólicas Direcionadas

Uma das maneiras mais eficazes e versáteis de realizar uma reação aldólica cruzada é usar um enolato de lítio proveniente de uma cetona como um dos componentes e um aldeído ou cetona, como o outro. Um exemplo desta abordagem, chamada de **reação aldólica direcionada**, é demonstrado pelo seguinte mecanismo.

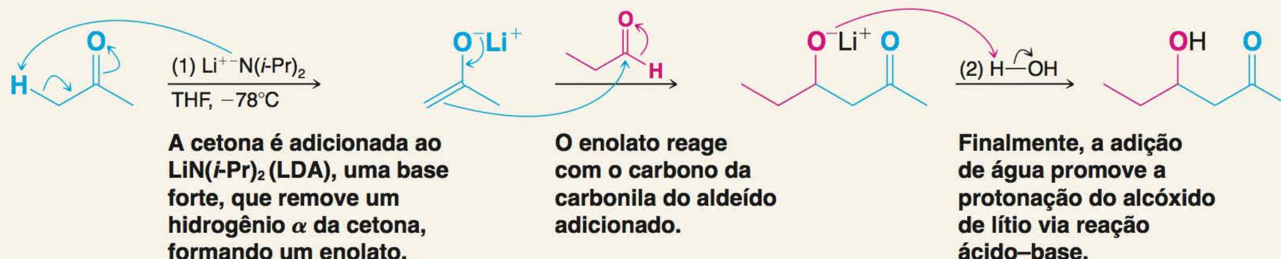
Dica Útil

Enolatos de lítio são úteis para sínteses aldólicas cruzadas.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Síntese Aldólica Direcionada Usando um Enolato de Lítio



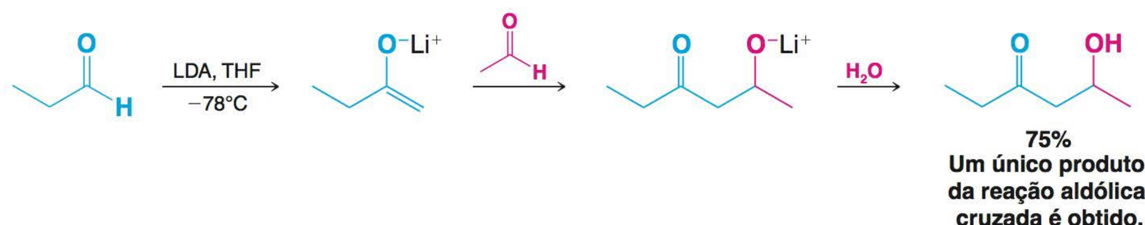
A cetona é adicionada ao LiN(*i*-Pr)₂ (LDA), uma base forte, que remove um hidrogênio α da cetona, formando um enolato.

O enolato reage com o carbono da carbonila do aldeído adicionado.

Finalmente, a adição de água promove a protonação do alcóxido de lítio via reação ácido–base.

É possível alcançar regiosseletividade quando cetonas assimétricas são usadas em reações aldólicas direcionadas através da formação do enolato cinético usando diisopropilamideto de lítio (LDA). Isso garante a formação do enolato em que o próton foi removido do átomo de carbono α menos substituído. Um exemplo é visto a seguir:

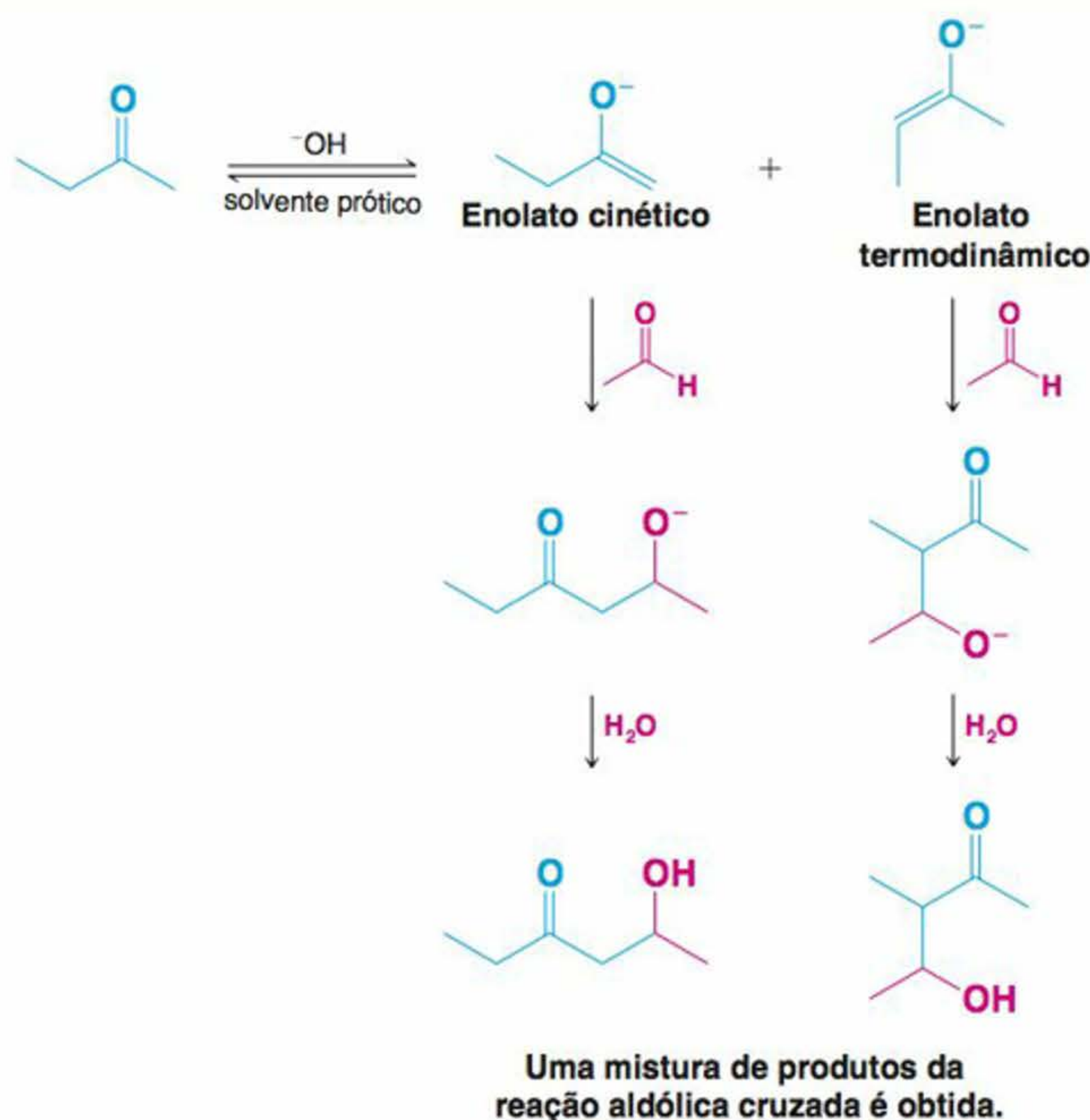
Uma Reação Aldólica via o Enolato Cinético (Usando LDA)



75%
Um único produto da reação aldólica cruzada é obtido.

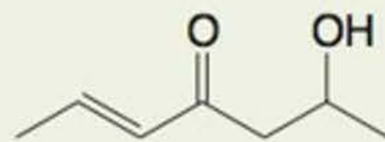
Se essa reação aldólica fosse realizada da maneira clássica (Seção 19.5A), usando como base íon hidróxido, seriam formados, no mínimo, dois produtos em quantidades significativas. Ambos os enolatos, cinético e termodinâmico, seriam formados a partir da cetona, e cada um desses seria adicionado ao carbono da carbonila do aldeído:

Uma Reação Aldólica que Produz uma Mistura via Ambos os Enolatos, Cinético e Termodinâmico (Usando uma Base Mais Fraca em Meio Prótico)



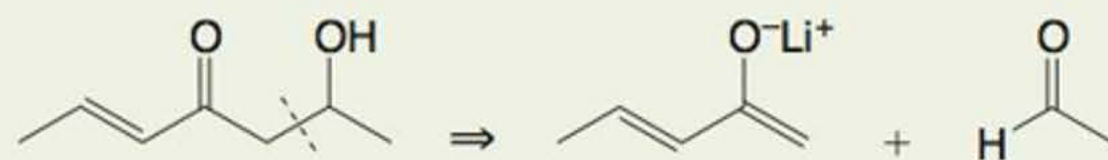
Problema Resolvido 19.7

Proponha uma síntese aldólica direcionada para o composto visto a seguir.

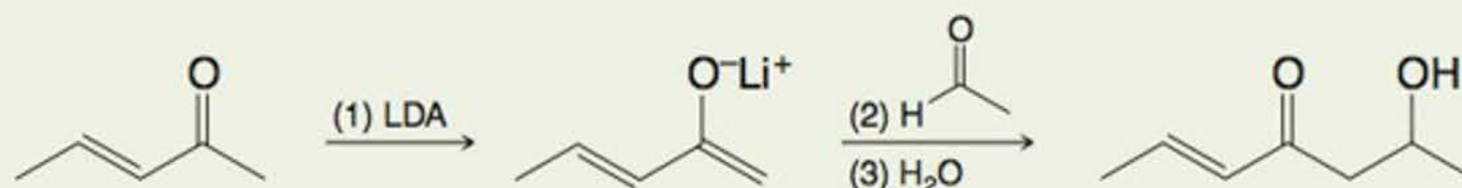


ESTRATÉGIA E RESPOSTA

Análise Retrossintética



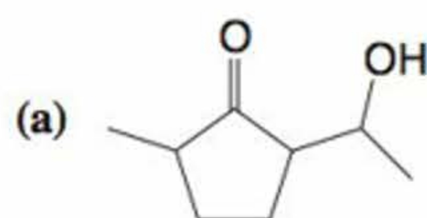
Síntese

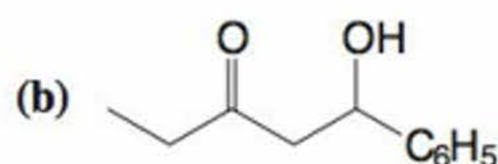


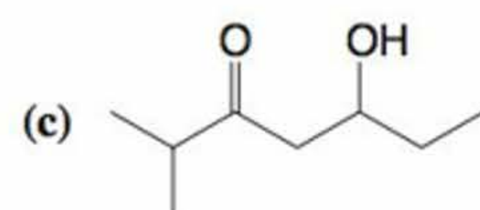
Partindo de aldeídos e cetonas da sua escolha, esboce uma síntese aldólica direcionada para cada um dos seguintes compostos, usando enolatos de lítio:

Problema de Revisão 19.15



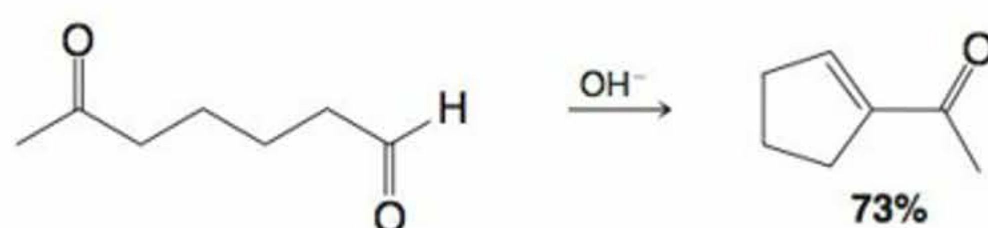
(a) 

(b) 

(c) 

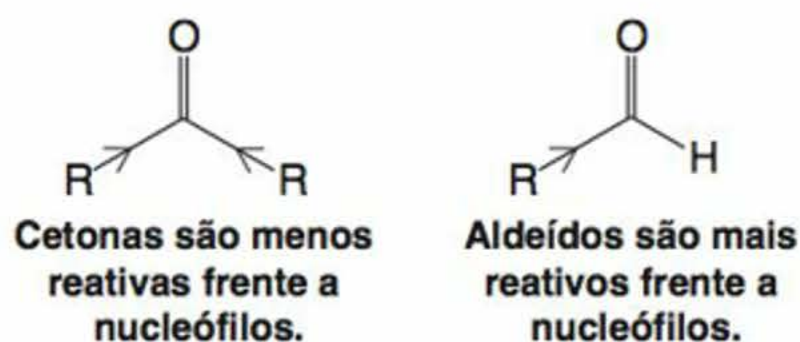
19.6 *Ciclizações via Condensações Aldólicas*

A condensação aldólica também oferece uma forma conveniente de sintetizar moléculas com anéis de cinco e seis membros (e, às vezes, anéis maiores). Isso pode ser feito via condensação aldólica intramolecular, usando como substrato um dialdeído, um ceto-aldeído ou uma dicetona. Por exemplo, o seguinte ceto-aldeído sofre ciclização, formando 1-ciclopentenil metil cetona:



Esta reação envolve, provavelmente, a formação de três enolatos diferentes. No entanto, é o enolato da parte cetona da molécula que se adiciona ao grupo aldeído formando o produto.

A razão de o grupo aldeído preferencialmente sofrer adição pode ser devido à maior reatividade, em geral, dos aldeídos frente às reações de adição nucleofílica. O átomo de carbono da carbonila da cetona é menos positivo (e, portanto, menos reativo frente a um nucleófilo) porque ele está ligado a dois grupos alquila doadores de elétrons; ele também é mais estericamente impedido:



Cetonas são menos reativas frente a nucleófilos. **Aldeídos são mais reativos frente a nucleófilos.**

Dica Útil

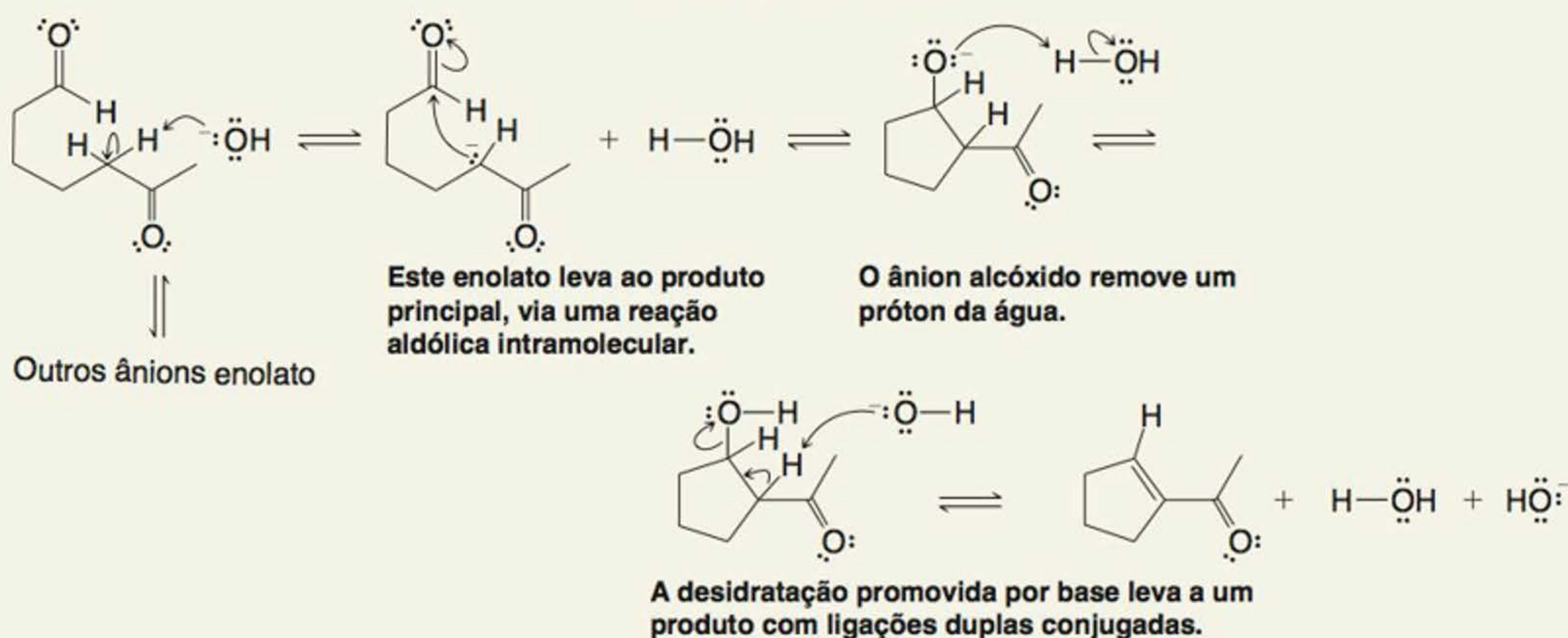
A seletividade em ciclizações aldólicas é influenciada pelo tipo de carbonila e tamanho do anel.

Em reações deste tipo, quando possível, anéis de cinco membros são formados mais facilmente do que anéis de sete membros, e anéis de seis membros são mais favorecidos do que anéis de quatro ou oito membros, quando é possível.



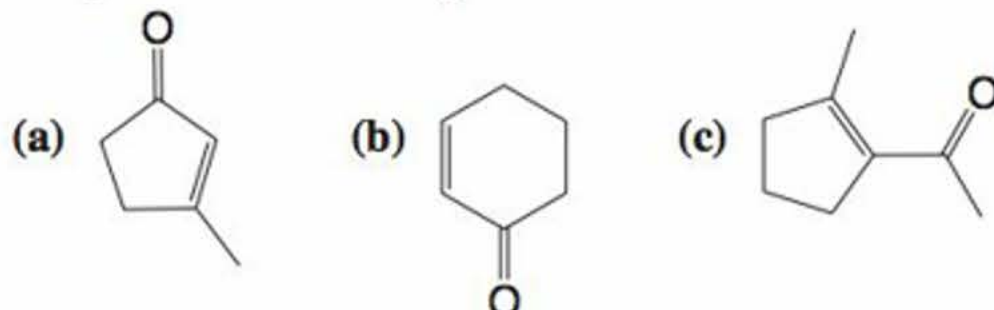
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Ciclização Aldólica



Problema de Revisão 19.16 Assumindo que ocorre desidratação, escreva as estruturas dos outros dois produtos que seriam formados na ciclização aldólica dada anteriormente. (Um destes produtos terá um anel de cinco membros e o outro, um anel de sete membros.)

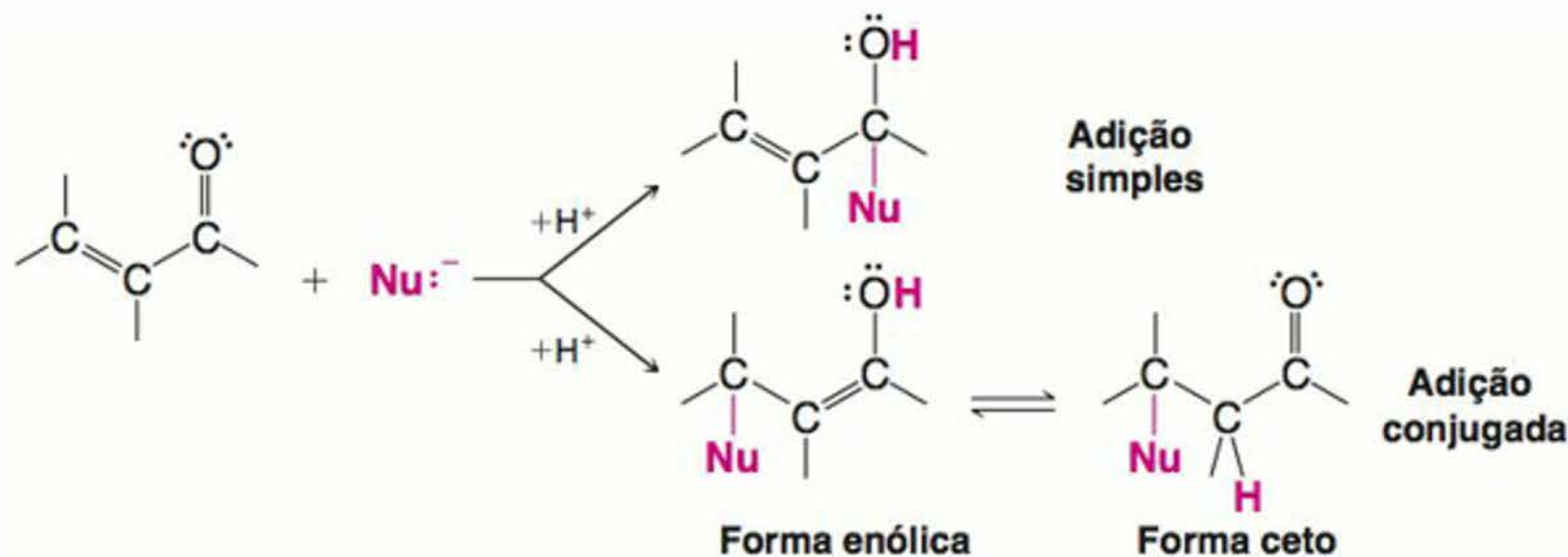
Problema de Revisão 19.17 Que composto de partida deve ser usado em uma ciclização aldólica para preparar cada um dos produtos vistos a seguir?



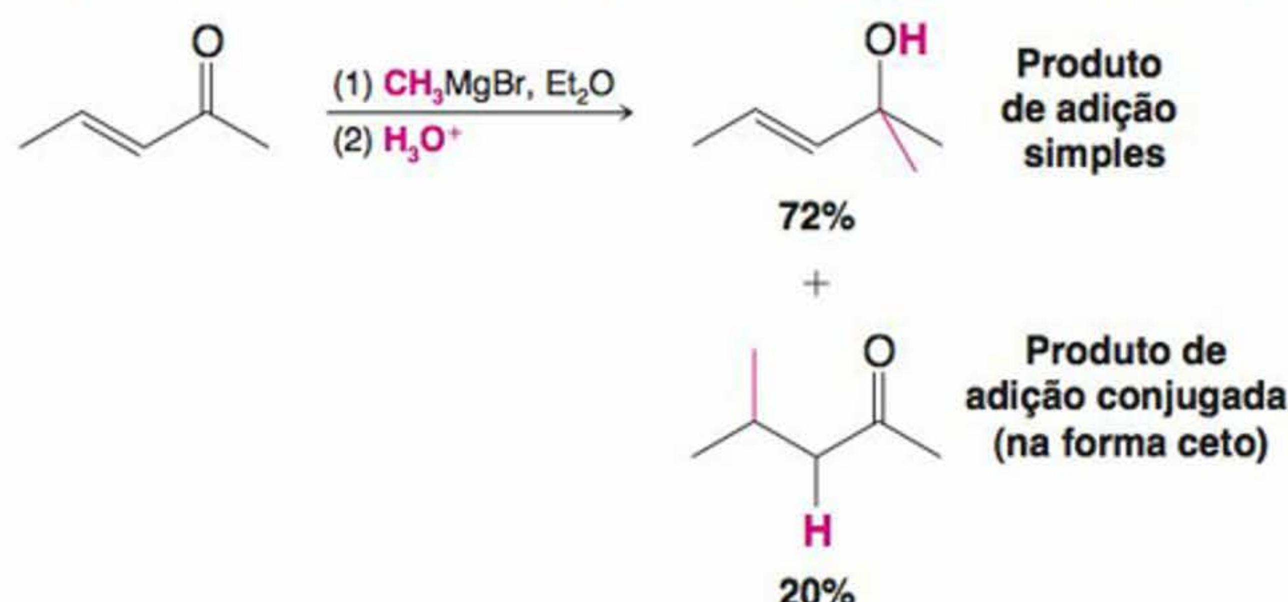
Problema de Revisão 19.18 Que condições experimentais devem favorecer o processo de ciclização numa reação aldólica intramolecular em detrimento da condensação intermolecular?

19.7 Adições a Aldeídos e Cetonas α,β-Insaturados

Aldeídos e cetonas α,β-insaturados podem reagir com nucleófilos de duas maneiras diferentes. Eles podem reagir via uma **adição simples**, isto é, quando ocorre adição do nucleófilo ao átomo de carbono do grupo carbonila; ou eles podem reagir via uma **adição conjugada**. Estes dois processos se assemelham às reações de adição 1,2 e 1,4 em dienos conjugados (Seção 13.10):



Em muitos casos, ambos os modos de adição, simples e conjugada, ocorrem na mesma mistura. Como um exemplo, vamos considerar a reação de Grignard mostrada a seguir:

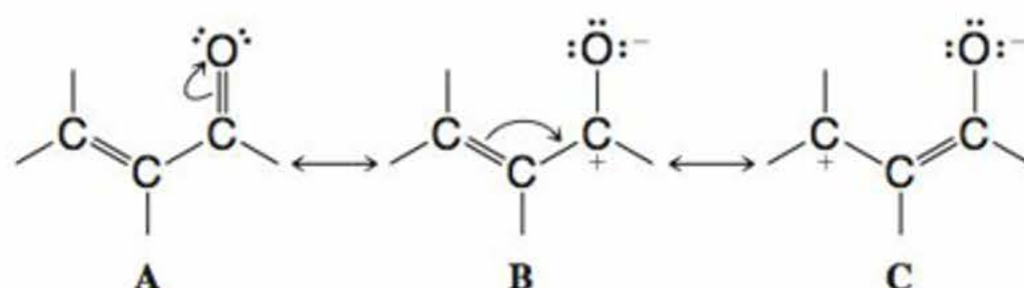


Neste exemplo, vemos que a adição simples é favorecida, e isto é o que geralmente ocorre com o uso de nucleófilos fortes. A adição conjugada é favorecida quando nucleófilos mais fracos são empregados.

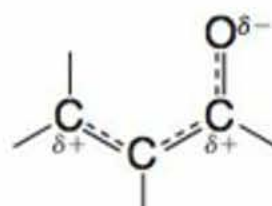
Examinando as estruturas de ressonância que contribuem para o híbrido de ressonância de um aldeído ou cetona α,β-insaturado (veja estruturas **A–C**), será possível entender melhor essas reações:

Dica Útil

Observe a influência da força do nucleófilo sobre a adição simples *versus* a adição conjugada.

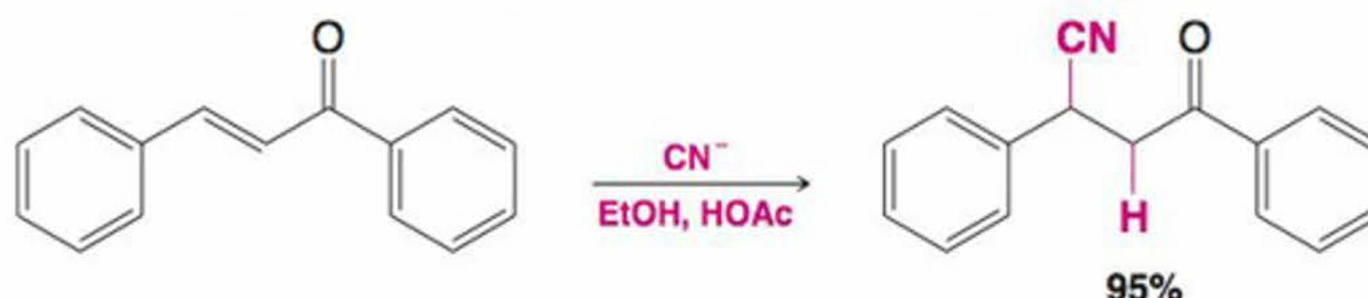


Embora as estruturas **B** e **C** envolvam separação de cargas, elas têm uma contribuição significativa para o híbrido, porque, em cada uma, a carga negativa localiza-se no oxigênio eletronegativo. As estruturas **B** e **C** também mostram que *ambos os átomos de carbono, da carbonila e da posição β devem possuir uma carga parcial positiva*. Portanto, o híbrido deve ser representado da seguinte forma:



Esta estrutura mostra que um reagente nucleofílico pode atacar tanto o carbono da carbonila quanto o carbono β.

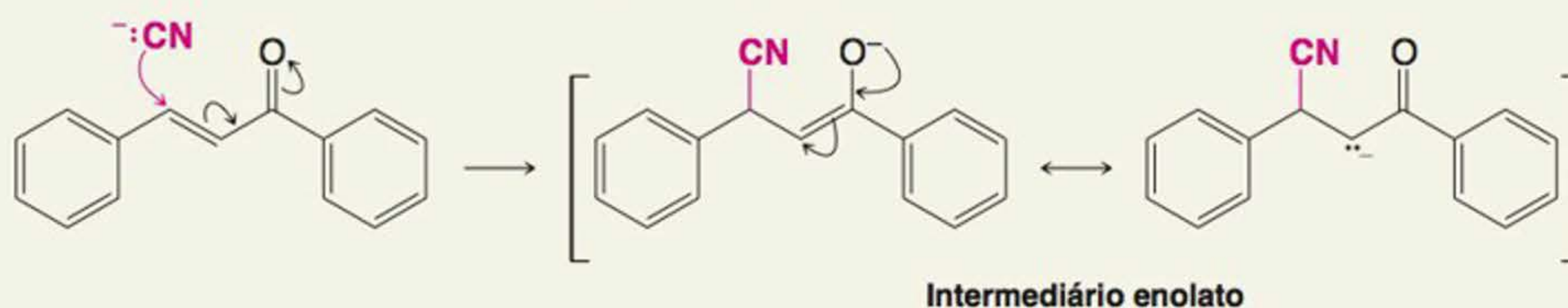
Quase todos os reagentes nucleofílicos que atacam o carbono da carbonila de um aldeído ou de uma cetona comum são capazes de atacar o carbono β de um composto carbonilado α,β-insaturado. Em muitos casos, quando nucleófilos mais fracos são usados, a adição conjugada é a reação principal. Considere a seguinte adição de cianeto de hidrogênio:



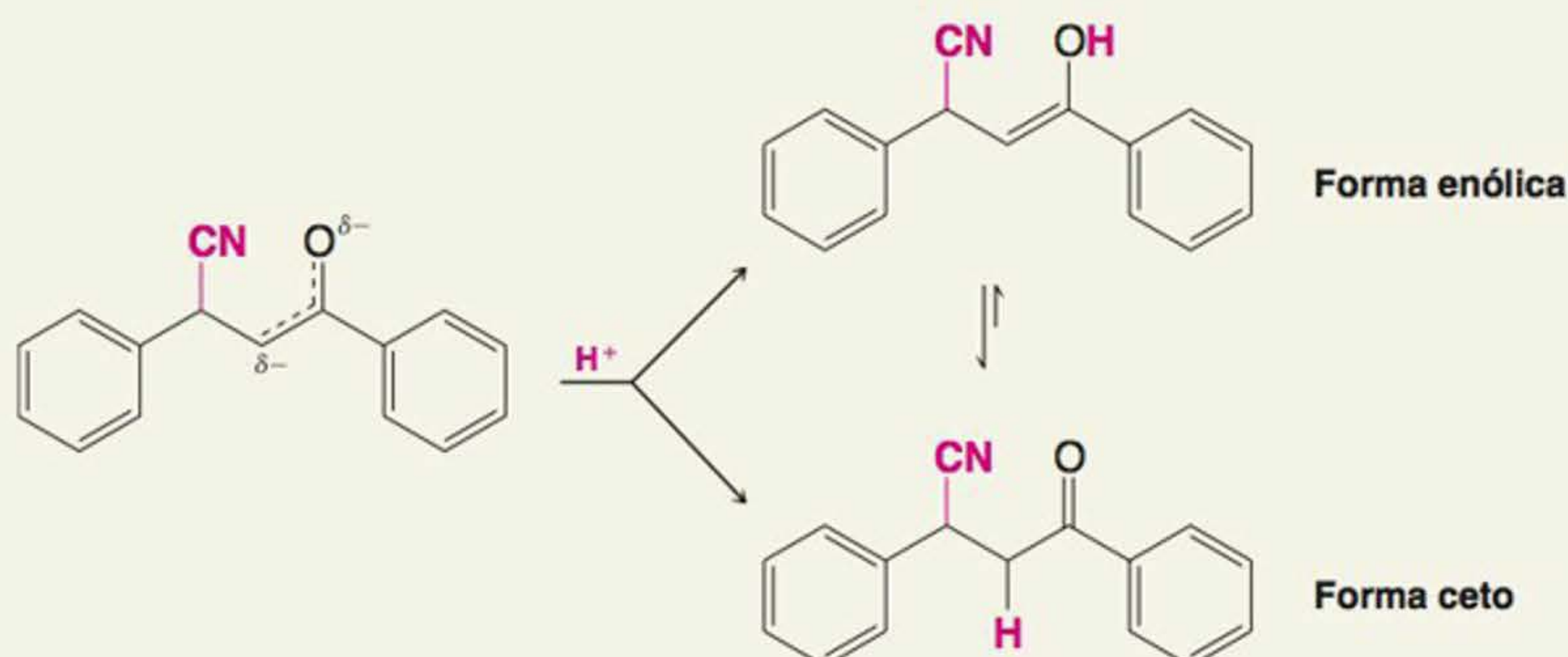


UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

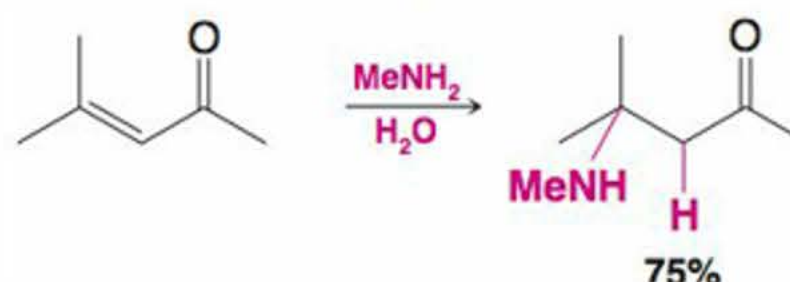
Adição Conjugada de HCN



Em seguida, o intermediário enolato é protonado de ambos os modos:



Outro exemplo deste tipo de adição é o seguinte:





UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Adição Conjugada de uma Amina



O nucleófilo ataca o carbono β com carga parcial positiva.

Em duas etapas distintas, um próton é eliminado do átomo de nitrogênio e um próton é adicionado ao átomo de oxigênio.

Forma enólica

Forma ceto

Veremos exemplos de adições conjugadas de relevância bioquímica em “A Química de … Ativação da Caliqueamicina $\gamma_1{}^{1}$ na Clivagem do DNA” (Seção 19.7B) e em “A Química de … Um Substrato de Enzima Suicida” (Seção 19.8).



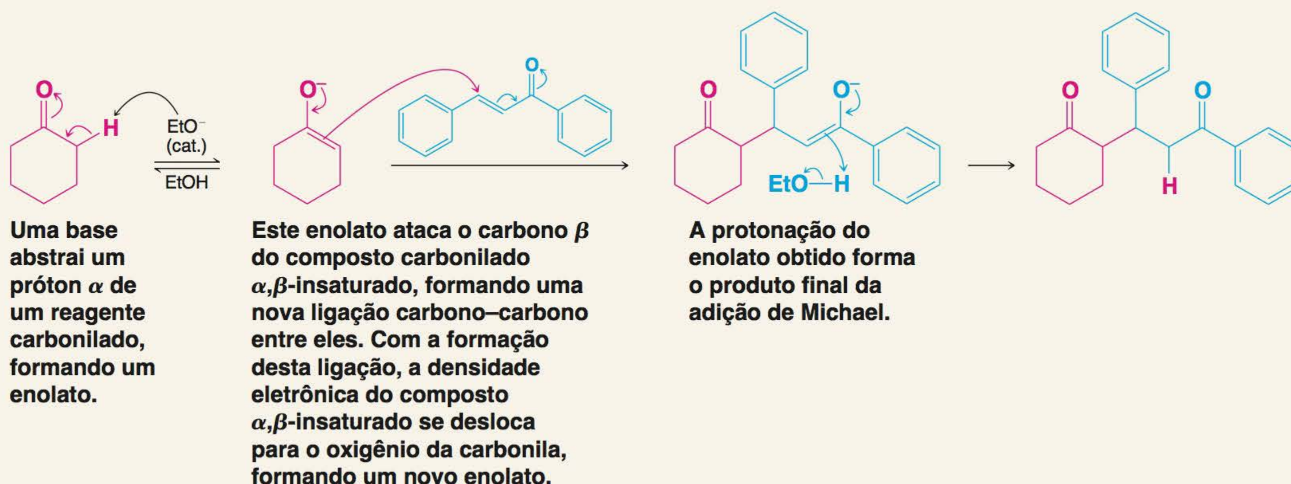
19.7A Adições Conjugadas de Enolatos: Adições de Michael

Adições conjugadas de enolatos a compostos carbonilados α,β-insaturados são conhecidas como reações de adição de Michael (após a sua descoberta, em 1887, por Arthur Michael, da Universidade Tufts e depois da Universidade de Harvard). O mecanismo no boxe a seguir ilustra um exemplo de uma adição de Michael.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Adição de Michael



Adições de Michael ocorrem com uma variedade de outros reagentes, que incluem ésteres acetilênicos e nitrilas α,β-insaturadas:

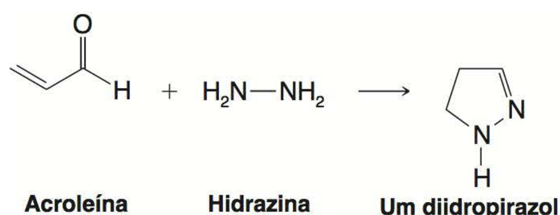


Problema de Revisão 19.19

Que produto você esperaria obter a partir da reação de Michael catalisada por base de (**a**) 1,3-difenilprop-2-en-1-ona (Seção 19.5A) e acetofenona e (**b**) 1,3-difenilprop-2-en-1-ona e ciclopentadieno? Mostre todas as etapas em cada mecanismo.

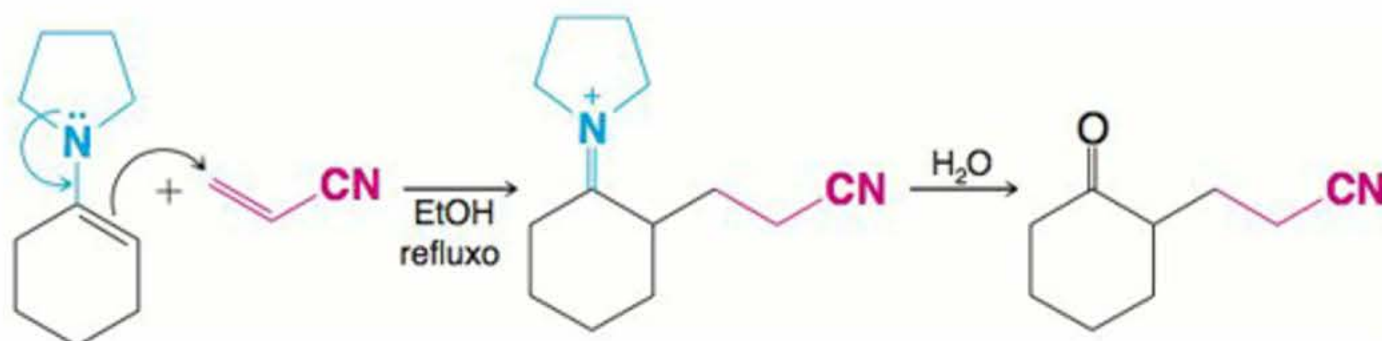
Problema de Revisão 19.20

Quando acroleína (propenal) reage com hidrazina, o produto é um diidropirazol:



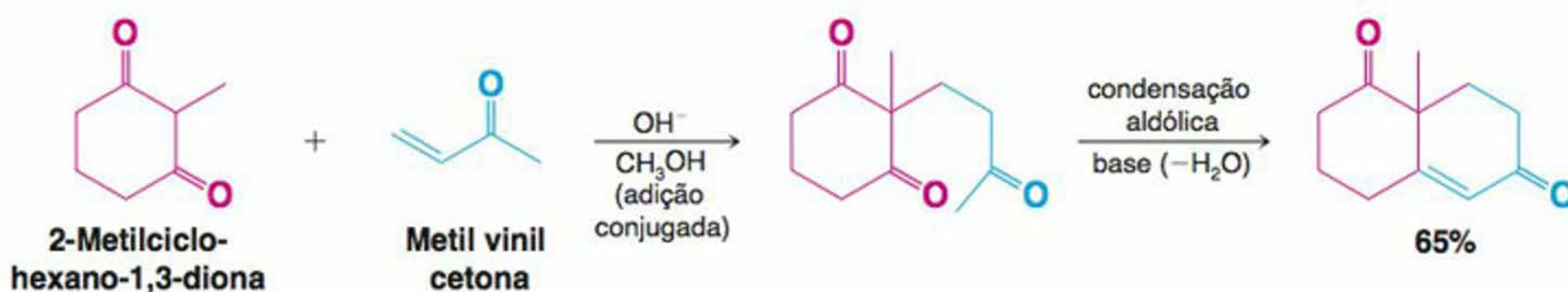
Proponha um mecanismo que explique esta reação.

Enaminas também podem ser usadas em adições de Michael. Um exemplo é o seguinte:



19.7B Anelação de Robinson

Uma adição de Michael seguida de uma condensação aldólica simples pode ser usada para construir um anel sobre outro. Este procedimento é conhecido como reação de *anelação* (formação de anel) *de Robinson* (em homenagem ao químico inglês, *Sir* Robert Robinson, que ganhou o Prêmio Nobel de Química em 1947 por sua pesquisa sobre produtos naturais):



Problema de Revisão 19.21

(**a**) Proponha mecanismos, etapa a etapa, para ambas as transformações da sequência de anelação de Robinson mostrada anteriormente. (**b**) A 2-metilciclo-hexano-1,3-diona deve ser mais ou menos ácida do que a ciclo-hexanona? Justifique sua resposta.



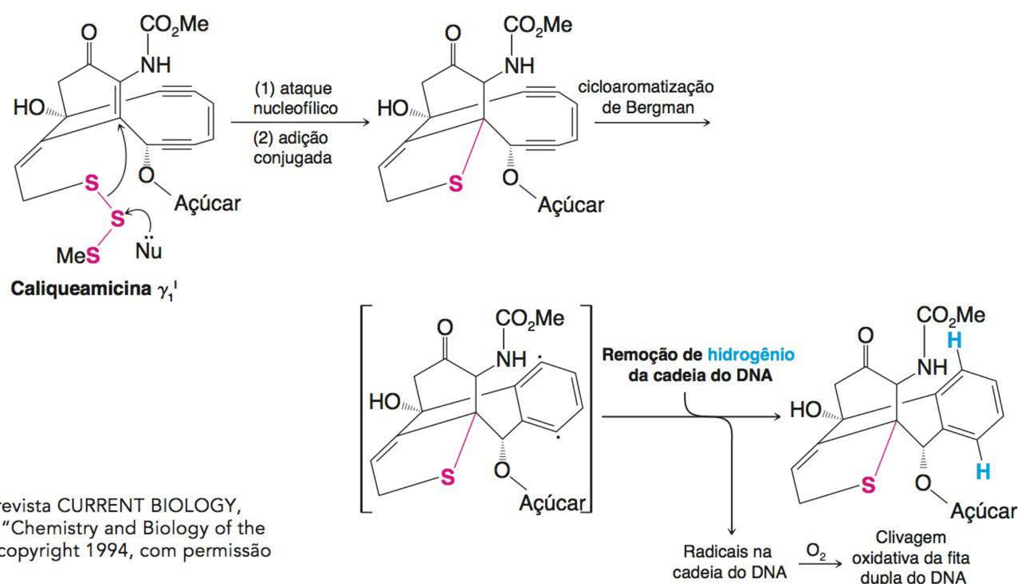
A QUÍMICA DE ...

Ativação da Caliqueamicina γ_1^{I} na Clivagem do DNA

Em "A química de ... Caliqueamicina γ_1^{I}", no Capítulo 10, foi descrito um potente antibiótico antitumoral chamado de caliqueamicina γ_1^{I}. Agora, que já estudamos as reações de adição conjugada, é hora de revisitar essa molécula fascinante. O mecanismo molecular da caliqueamicina γ_1^{I} para destruir o DNA é desencadeado pelo ataque de um nucleófilo sobre a ligação trissulfeto, como ilustrado no esquema visto adiante. O ânion sulfeto, que inicialmente era um grupo de saída do trissulfeto, torna-se imediatamente um nucleófilo, atacando o carbono cabeça-de-ponte do alqueno. Esse carbono do alqueno é eletrofílico porque está conjugado com o grupo carbonila adjacente. O ataque do sulfeto nucleofílico sobre o carbono do alqueno é uma *adição conjugada*.

Agora que o carbono cabeça-de-ponte é tetraédrico, a geometria do biciclo favorece a conversão do enodiino a um birradical 1,4-benzenoide, por uma reação conhecida como cicloaromatização de Bergman (em homenagem a R. G. Bergman da Universidade da Califórnia, Berkeley). Uma vez que o birradical da caliqueamicina é formado, ele pode abstrair dois átomos de hidrogênio da cadeia do DNA, convertendo o DNA a um birradical reativo e, em última análise, resultando na clivagem do DNA e na morte celular.

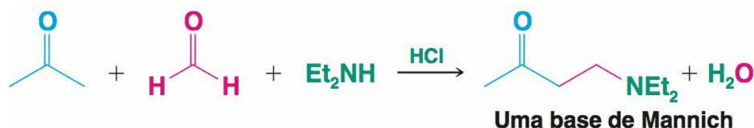




Reproduzido da revista CURRENT BIOLOGY, *Vol. 1*, Nicolaou, "Chemistry and Biology of the calicheamicins", copyright 1994, com permissão da Elsevier.

19.8 *Reação de Mannich*

Compostos capazes de formar um enol reagem com iminas de formaldeído e uma amina primária ou secundária, formando compostos carbonilados β-aminoalquilados chamados de bases de Mannich. Um exemplo, mostrado a seguir, é a reação entre acetona, formaldeído e dietilamina:



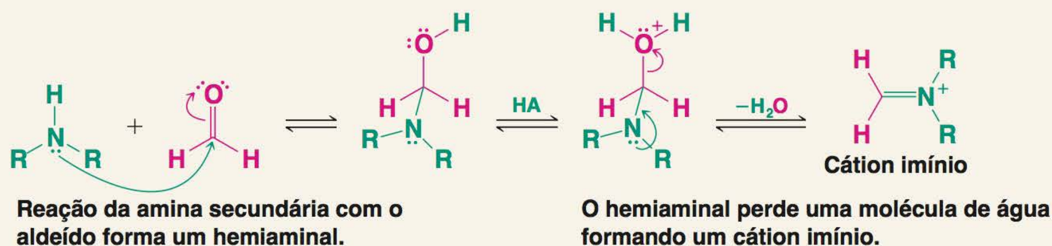
A **reação de Mannich**, aparentemente, avança através de uma variedade de mecanismos, dependendo dos reagentes e das condições que são empregadas. O mecanismo a seguir aparentemente ocorre em meio neutro ou ácido. Observe os aspectos em comum com a formação de imina e com reações de enóis e grupos carbonila.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Reação de Mannich

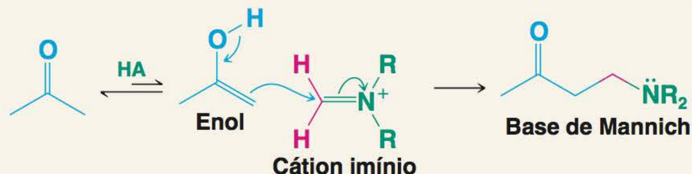
Etapa 1



Reação da amina secundária com o aldeído forma um hemiaminal.

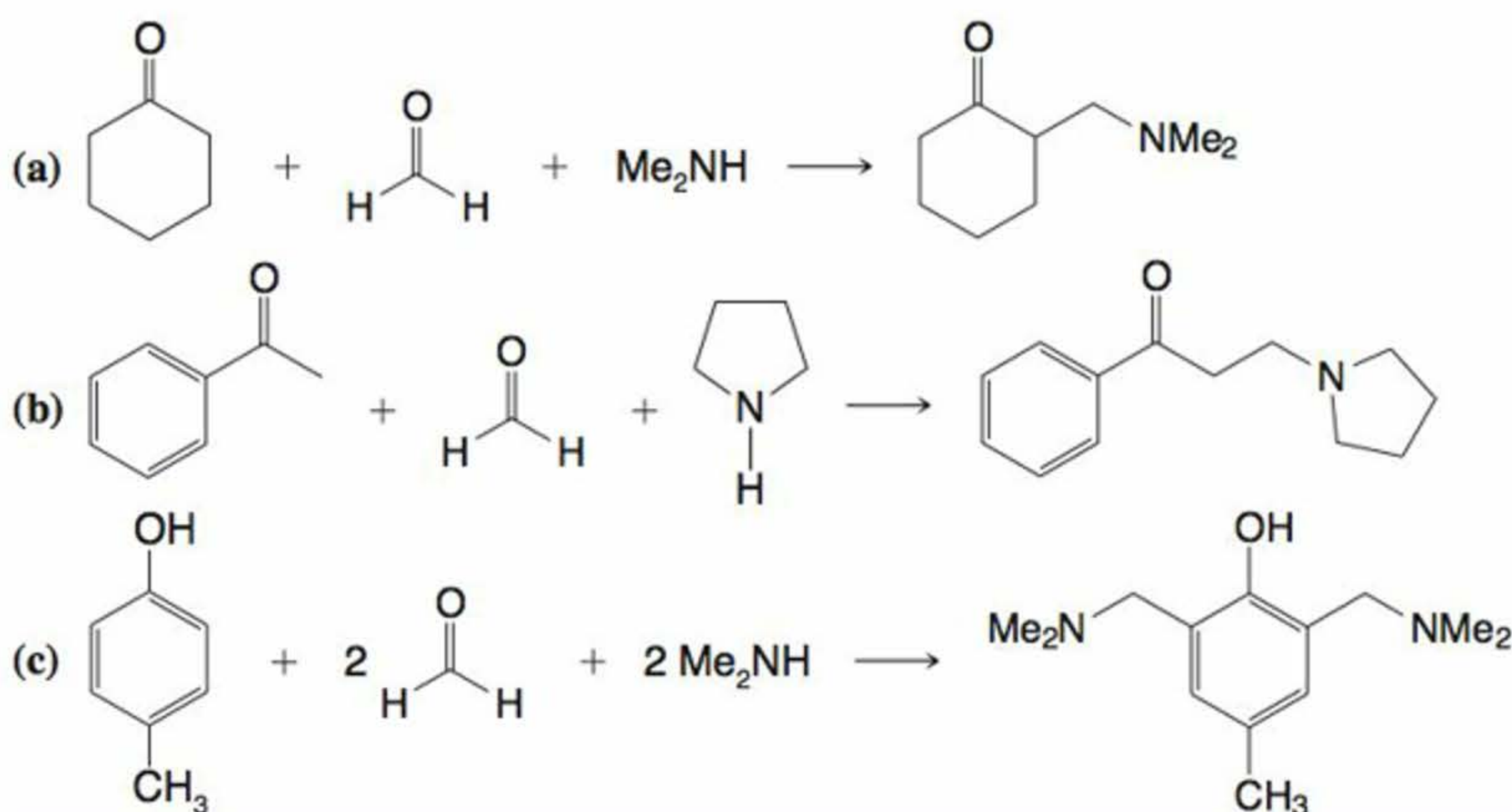
O hemiaminal perde uma molécula de água formando um cátion imínio.

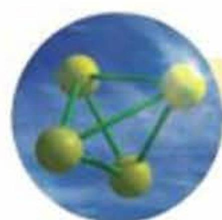
Etapa 2



A forma enólica do composto com hidrogênio ativo reage com o cátion imínio, formando um composto β-aminocarbonílico (uma base de Mannich).

Problema de Revisão 19.22 Proponha mecanismos razoáveis que justifiquem os produtos das seguintes reações de Mannich:

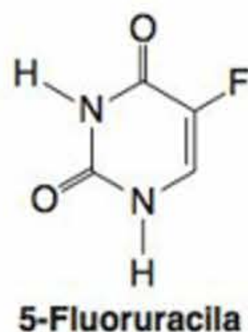




A QUÍMICA DE ...

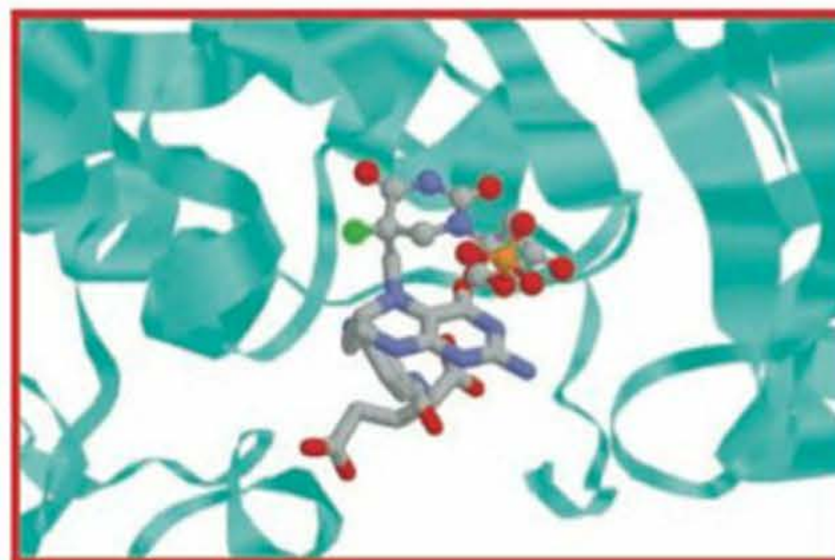
Um Substrato de Enzima Suicida

5-Fluoruracila, um impostor químico da uracila, é um potente fármaco anticancerígeno de uso clínico. Esse efeito surge porque a 5-fluoruracila inibe, irreversivelmente a capacidade da timidilato sintase (uma enzima) em catalisar uma transformação-chave, essencial na síntese do DNA. A 5-fluoruracila atua como um inibidor baseado no mecanismo (ou substrato suicida), porque é capaz de se ligar a timidilato sintase como se fosse o substrato natural, mas então leva à autodestruição da atividade da enzima através do seu próprio caminho de mecanismo. O engano inicial é possível porque o átomo de flúor no inibidor ocupa, aproximadamente, o mesmo espaço que o átomo de hidrogênio ocupa no substrato natural. A interrupção do mecanismo da enzima ocorre porque um átomo de flúor não pode ser removido por uma base do mesmo modo como é possível remover um átomo de hidrogênio.



5-Fluoruracila

O mecanismo da timidilato sintase, tanto em seus modos normais como quando ela está prestes a ser bloqueada pelo inibidor, envolve o ataque de um íon enolato sobre um cátion imínio. Este processo é muito parecido com a reação de Mannich, discutida na Seção 19.8. O íon enolato nesse ataque é proveniente da adição conjugada de um grupo tiol da timidilato sintase ao grupo carbonila α,β-insaturado do substrato. Este processo é análogo à maneira como ocorre com um intermediário enolato em uma adição de Michael. O íon imínio que é atacado neste processo é proveniente da coenzima N^5,N^{10}-metilenotetraidrofolato (N^5,N^{10}-metileno-THF). Nesta etapa, o ataque pelo enolato forma a ligação covalente que une o substrato à enzima. É esta ligação que não pode ser clivada quando o inibidor fluorado é utilizado. O mecanismo de inibição é mostrado a seguir.



5-Fluorodesoxiuracila monofosfato ligada covalentemente ao tetraidrofolato na timidilato sintase, bloqueando a atividade catalítica da enzima.

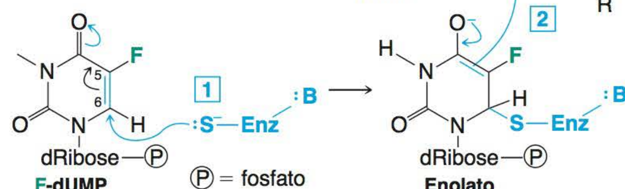


1 Adição conjugada de um grupo tiolato da timidilato sintase ao carbono β do grupo carbonila α,β-insaturado no inibidor leva a um intermediário enolato.

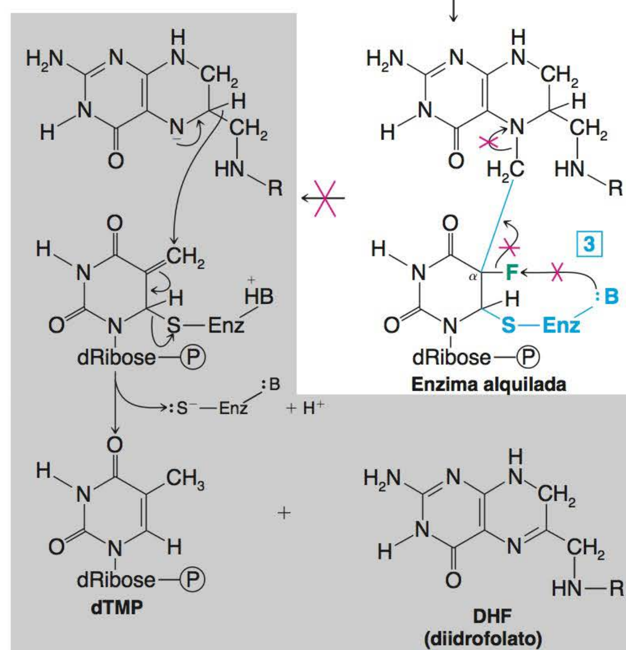
N^5,N^{10}-Metileno-THF

2 Ataque do íon enolato ao cátion imínio do N^5,N^{10}-metileno-THF, formando uma ligação covalente entre o inibidor e a coenzima (formando a enzima alquilada).

Cátion imínio

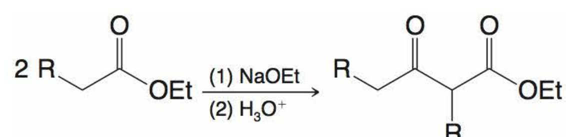


3 A próxima etapa do mecanismo normal seria uma reação de eliminação envolvendo a perda de um próton do carbono α para o grupo carbonila do substrato, liberando a coenzima tetraidrofolato como um grupo de saída. No caso do inibidor fluorado, esta etapa não é possível porque um átomo de flúor toma o lugar do átomo de hidrogênio necessário para a remoção na eliminação. A enzima não pode sofrer a reação de eliminação necessária para liberá-la da coenzima tetraidrofolato. Estas etapas bloqueadas estão indicadas pelas setas assinaladas. Também não pode ocorrer a subsequente transferência de hidreto da coenzima para o substrato, a qual completaria a formação do grupo metila e permitiria a liberação do produto do grupo tiol da enzima. Essas etapas bloqueadas estão mostradas na área sombreada. A atividade da enzima é destruída porque ela está ligada irreversivelmente ao inibidor.

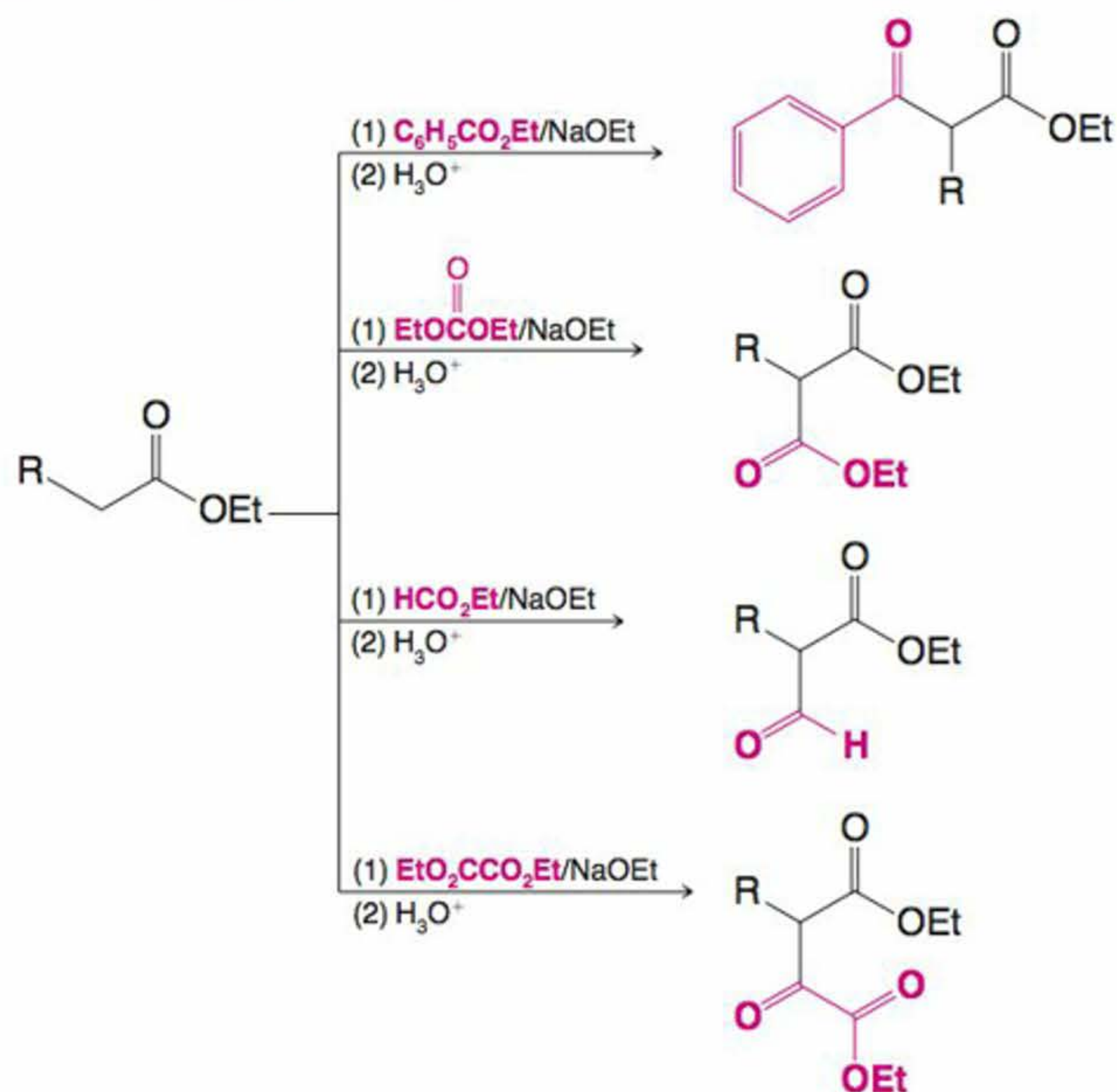


19.9 *Resumo das Reações Importantes*

1. Condensação de Claisen (Seção 19.2):

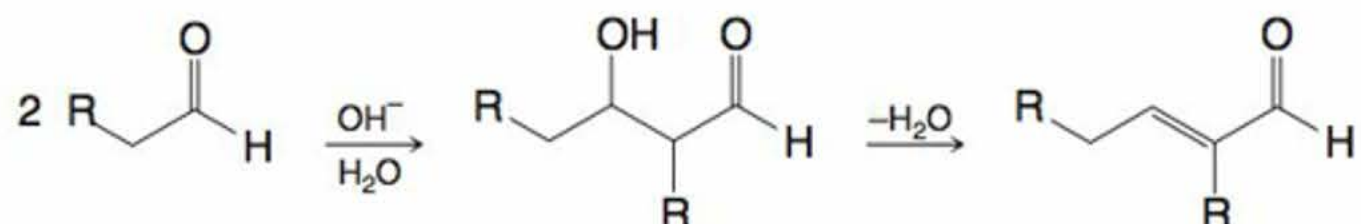


2. Condensação de Claisen Cruzada (Seção 19.2B):

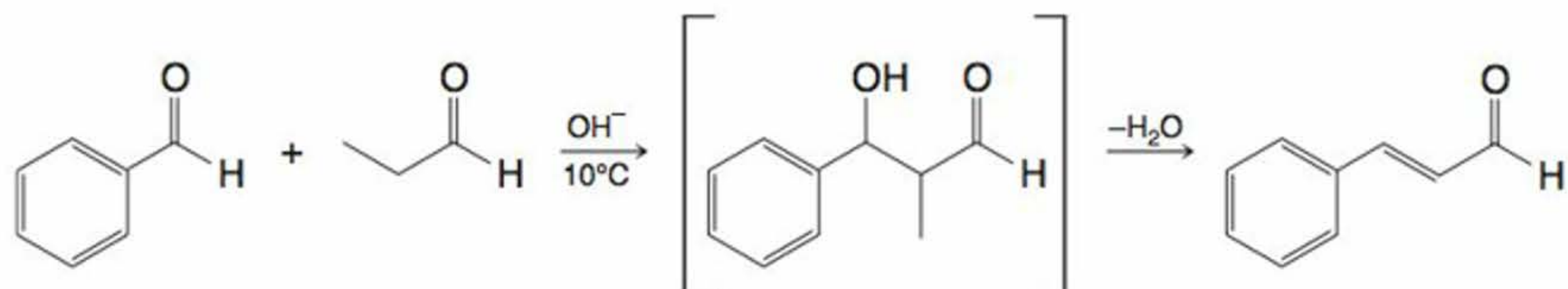


3. Reação Aldólica (Seção 19.4):

Reação Geral

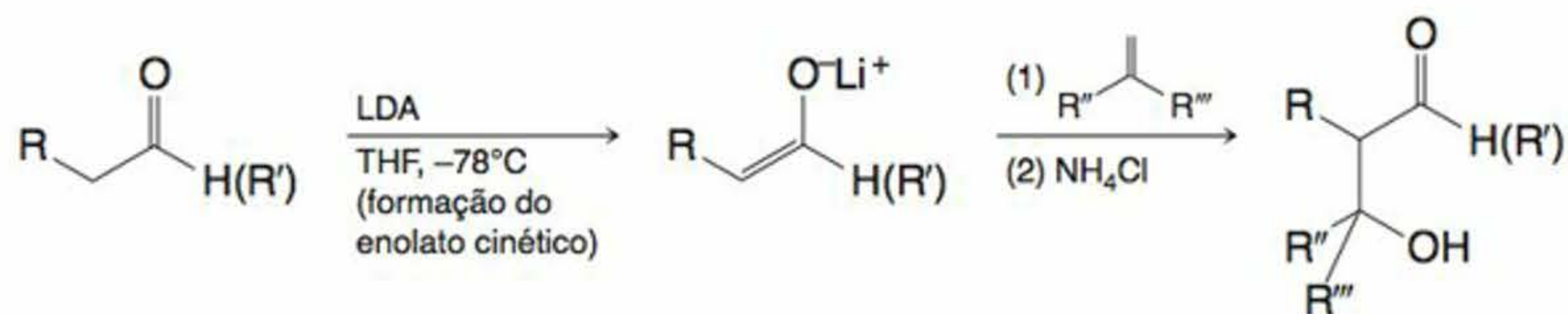


Exemplo Específico

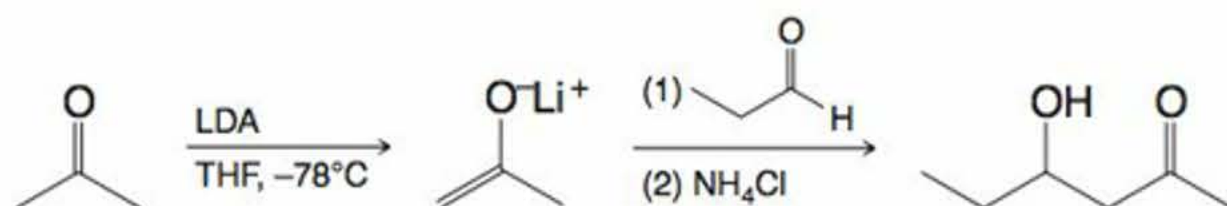


4. Reações Aldólicas Direcionadas via Enolatos de Lítio (Seção 19.5B):

Reação Geral



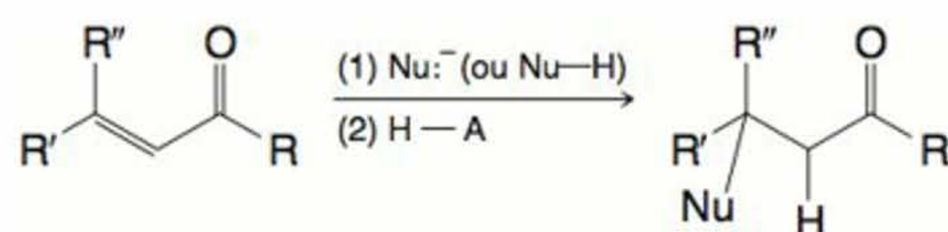
Exemplo Específico





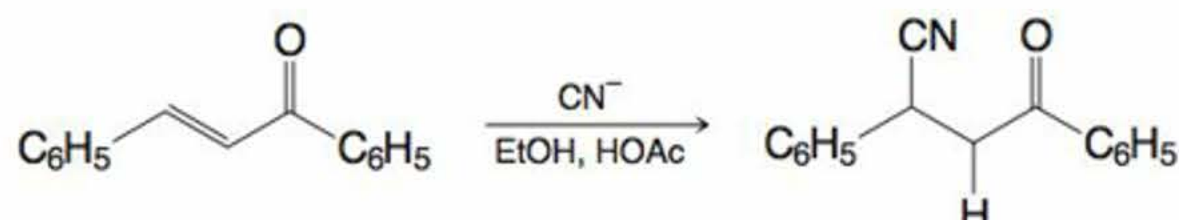
5. Adição Conjugada (Seção 19.7):

Exemplo Geral

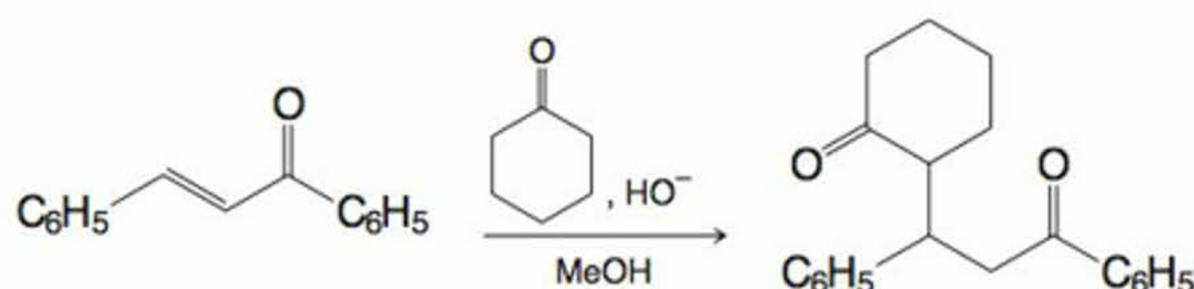


Nu:⁻ = CN⁻; um enolato (adição de Michael); R‴MgBr
Nu—H = aminas primárias ou secundárias; uma enamina

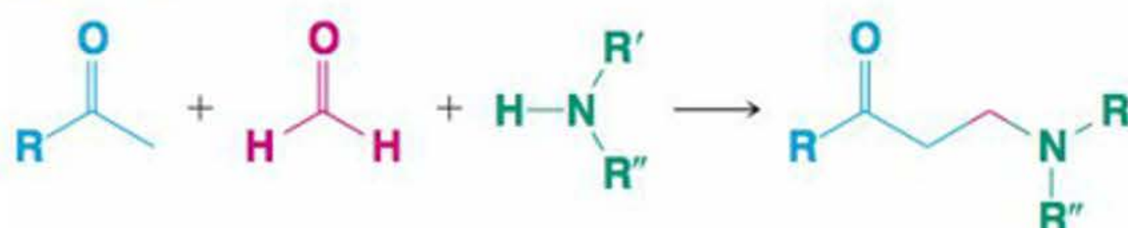
Exemplo Específico



Exemplo Específico (Adição de Michael)



6. Reação de Mannich (Seção 19.8):



Termos e Conceitos Fundamentais

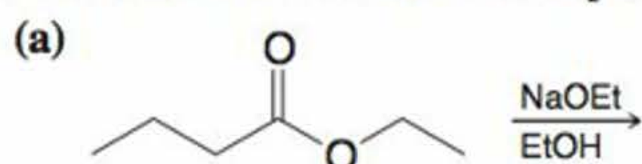
Os principais termos e conceitos que estão realçados ao longo do capítulo **impressos em negrito azul** estão definidos no glossário (ao final de cada volume).

Problemas

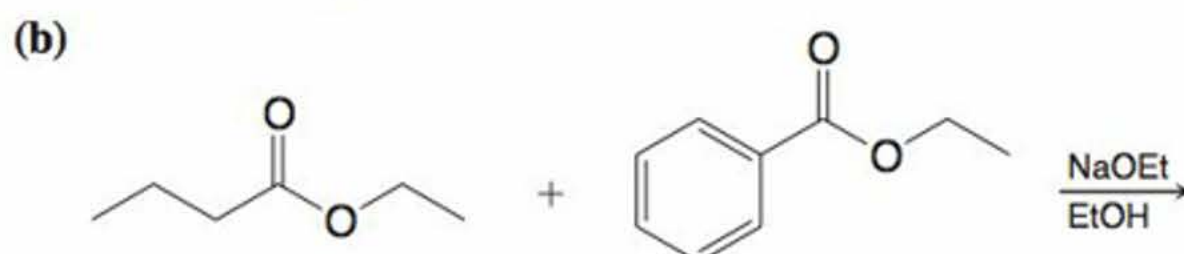
REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO DE CLAISEN

19.23 Escreva uma fórmula estrutural para o produto de cada uma das seguintes reações.

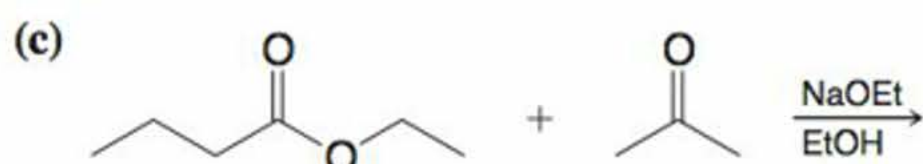
(a)



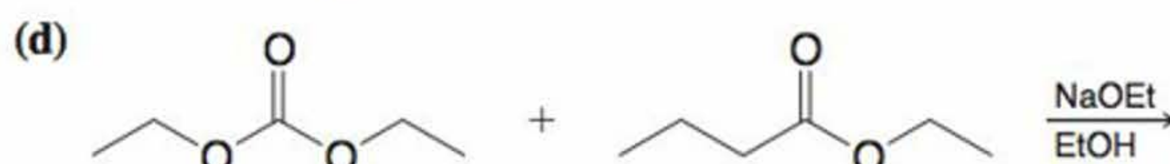
(b)

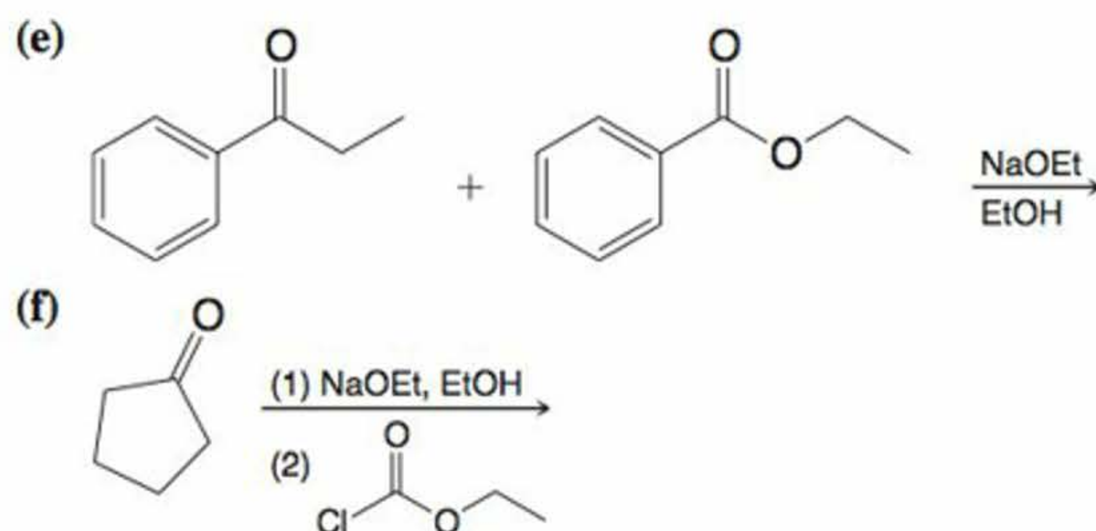


(c)

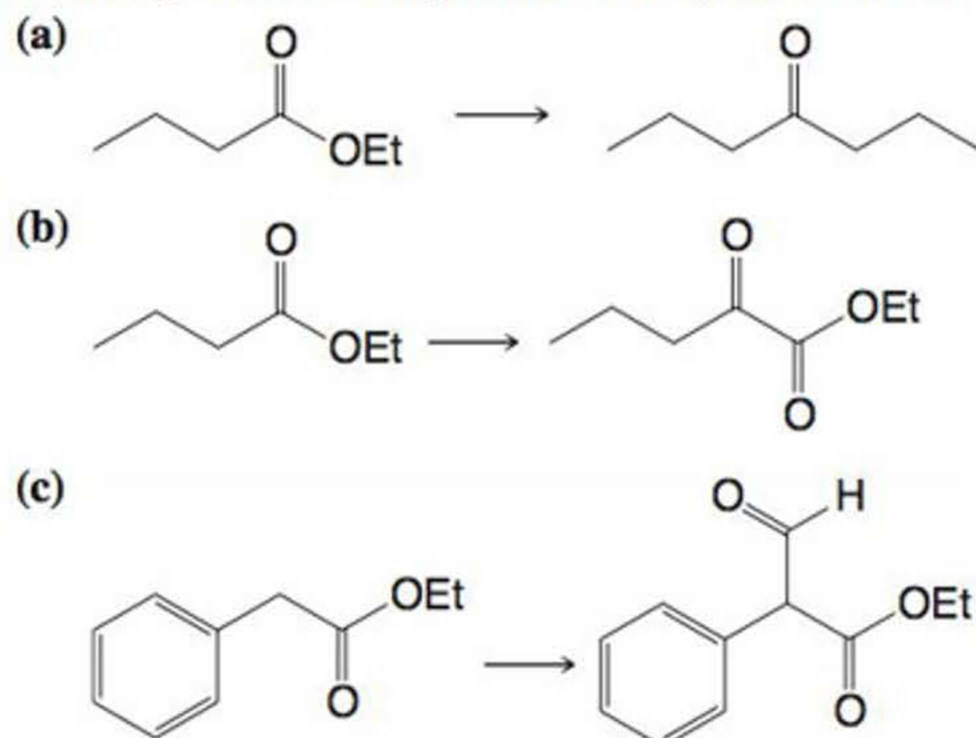


(d)

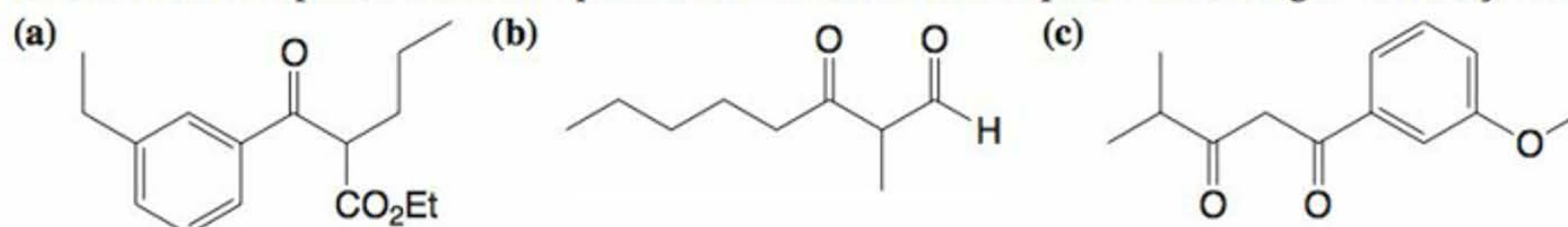




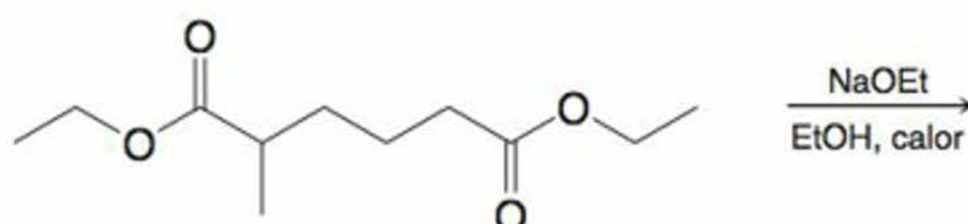
19.24 Mostre todas as etapas das sínteses vistas a seguir. Podem ser usados quaisquer outros reagentes necessários, mas cada reação deve começar com o composto indicado.



19.25 Dê as estruturas de partida necessárias para sintetizar cada um dos compostos vistos a seguir via acilação de um enolato.

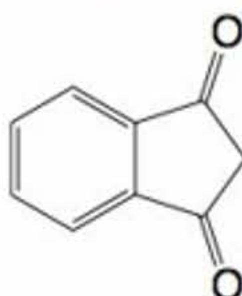


19.26 Escreva fórmulas estruturais para ambos os produtos possíveis da seguinte condensação de Dieckmann e preveja qual deve ser o produto principal.

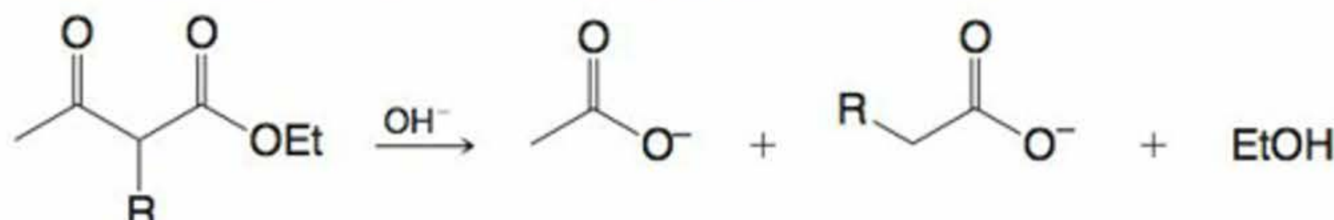


19.27 Quando uma condensação de Dieckmann é tentada com succinato de dietila, o produto obtido tem a fórmula molecular $C_{12}H_{16}O_6$. Qual é a estrutura desse composto?

19.28 Mostre como a dicetona vista a seguir pode ser preparada por uma reação de condensação:



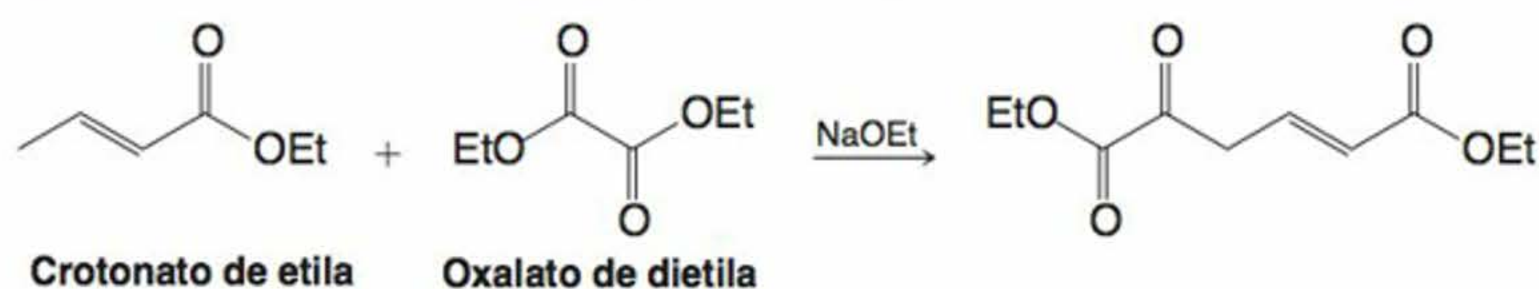
19.29 Em contraste com a reação com base diluída (Seção 18.6), quando soluções concentradas de NaOH são usadas, um éster acetoacético sofre clivagem, como mostrado a seguir.



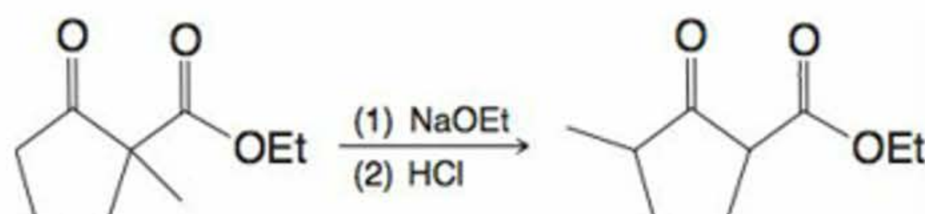
Proponha um mecanismo que explique este resultado.



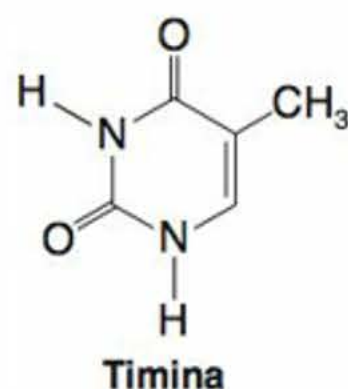
19.30 Escreva um mecanismo detalhado para a reação vista a seguir.



19.31 Na presença de etóxido de sódio, a seguinte transformação ocorre. Explique.



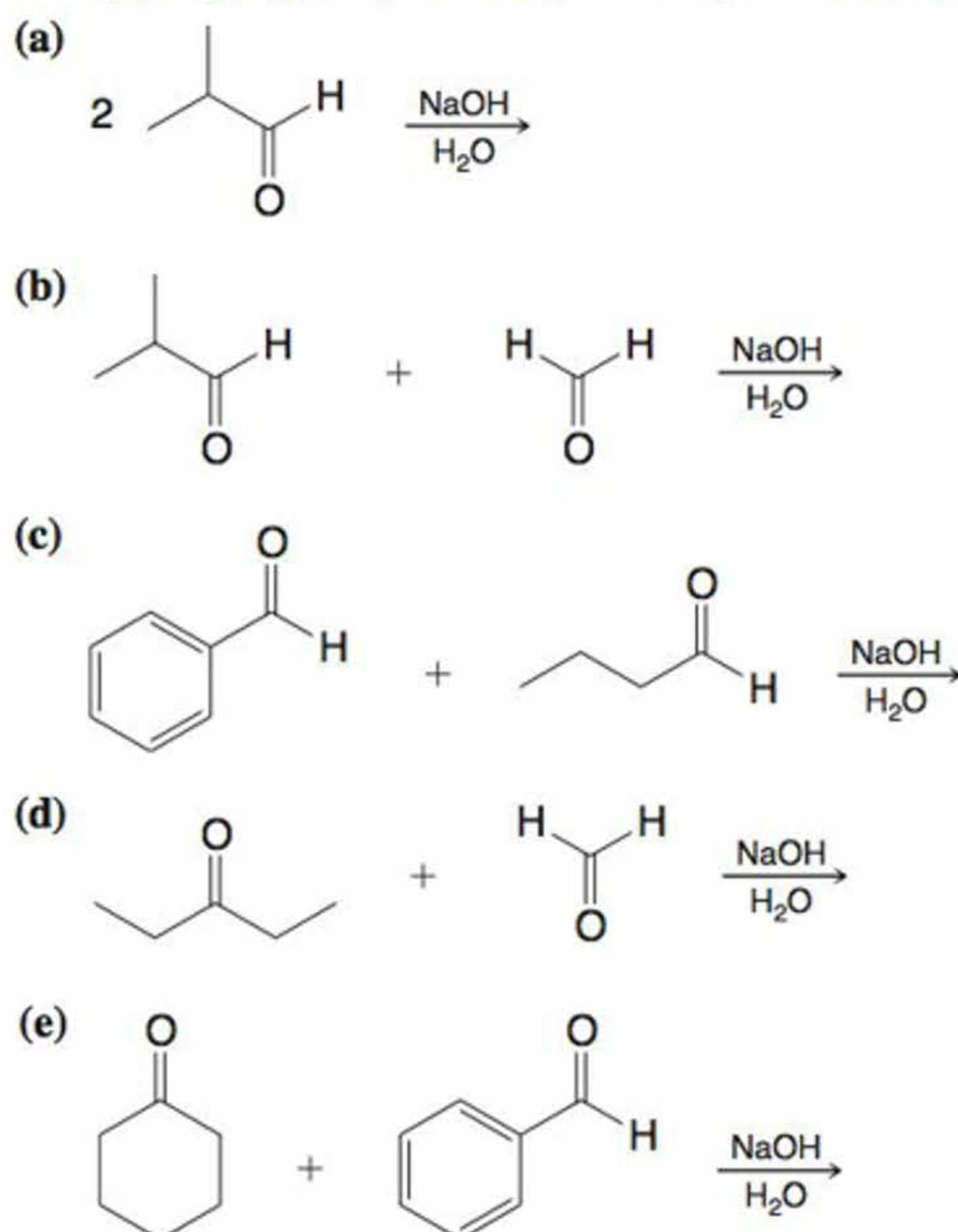
19.32 A timina é uma das bases heterocíclicas do DNA. Começando com propanoato de etila e usando quaisquer outros reagentes necessários, mostre como é possível sintetizá-la.



Timina

REAÇÕES ALDÓLICAS

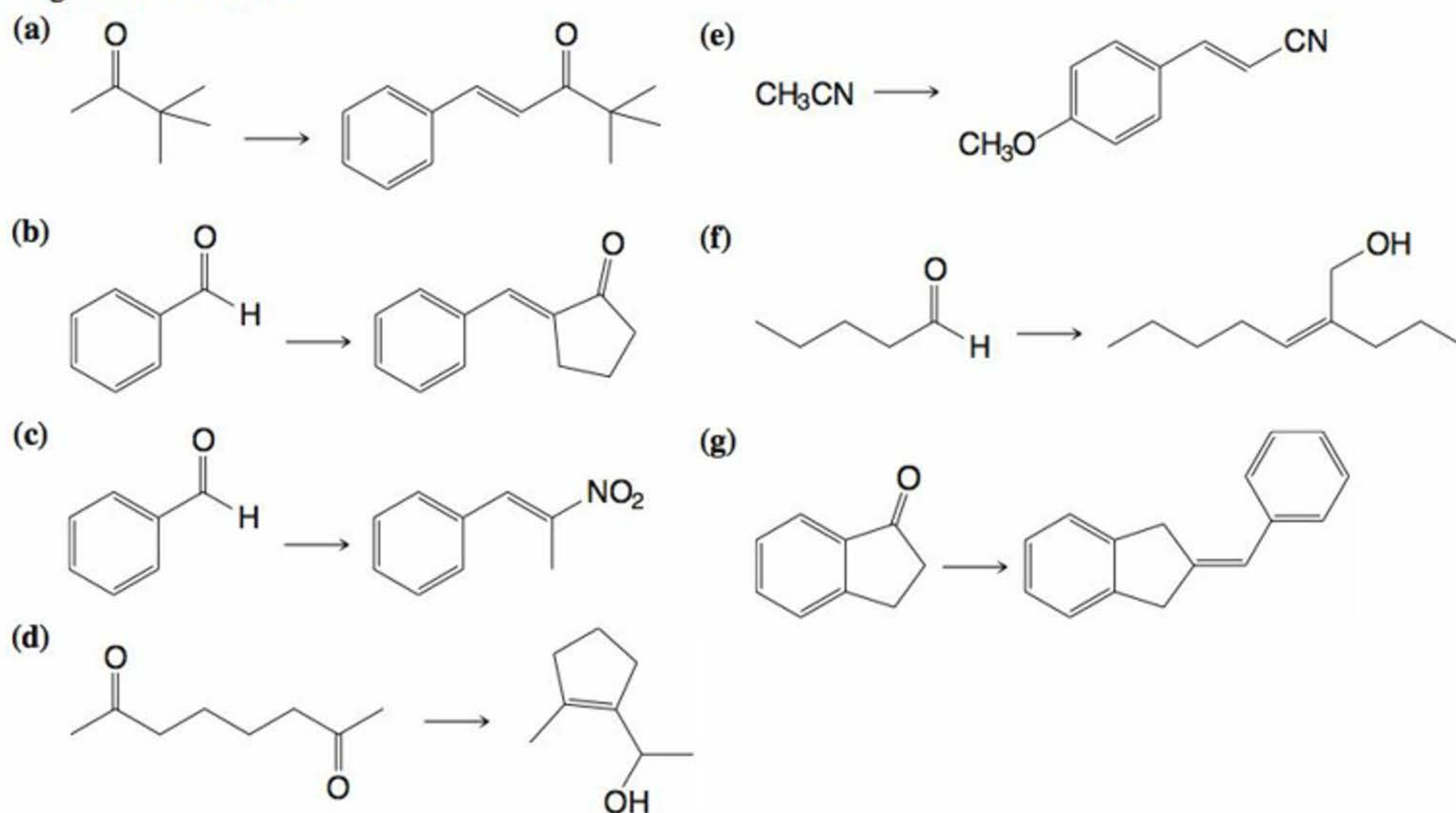
19.33 Preveja os produtos de cada uma das reações aldólicas cruzadas vistas a seguir.



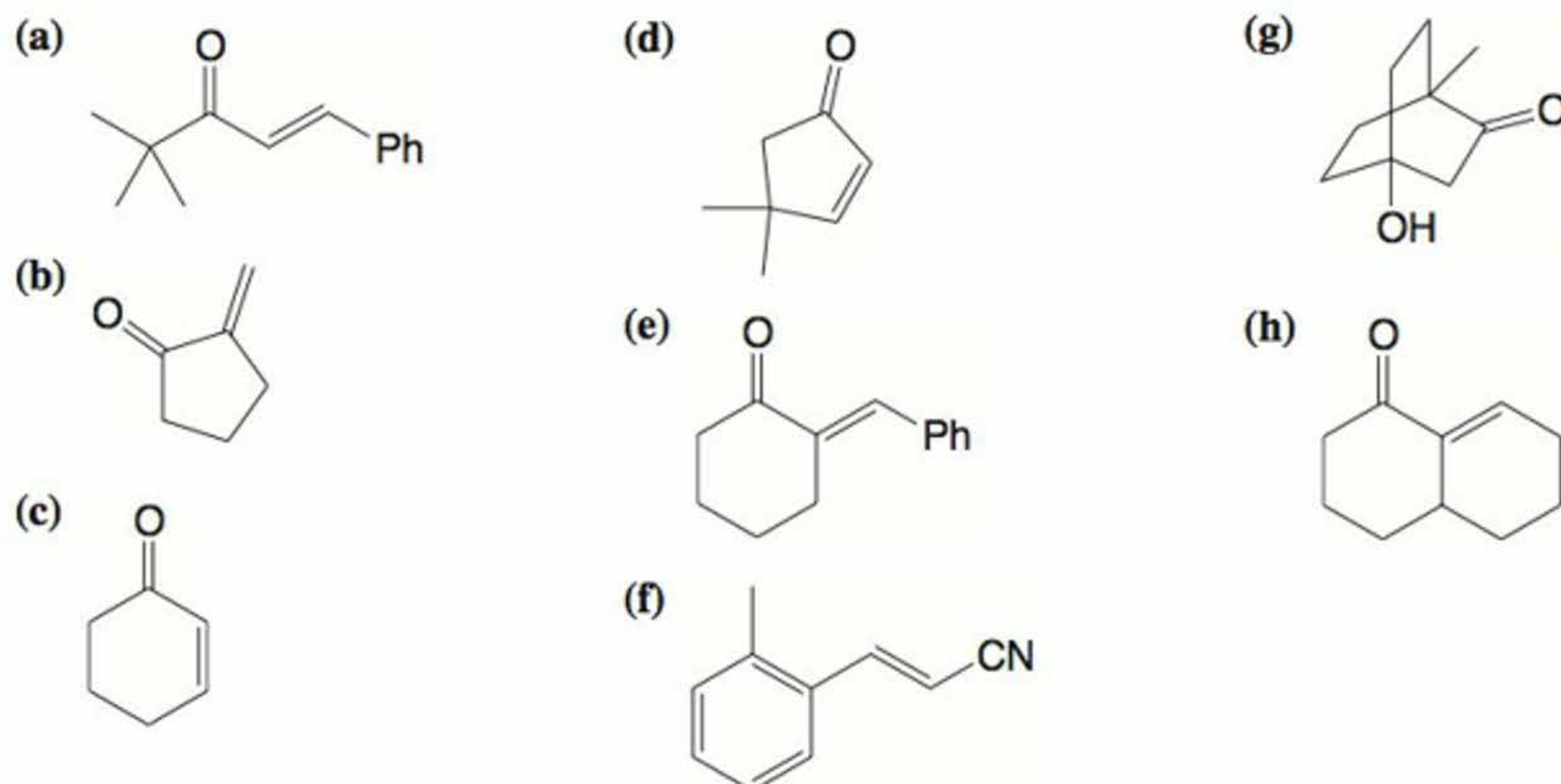
19.34 Quais são os quatro β-hidroxialdeídos formados numa reação aldólica cruzada entre os compostos vistos a seguir?



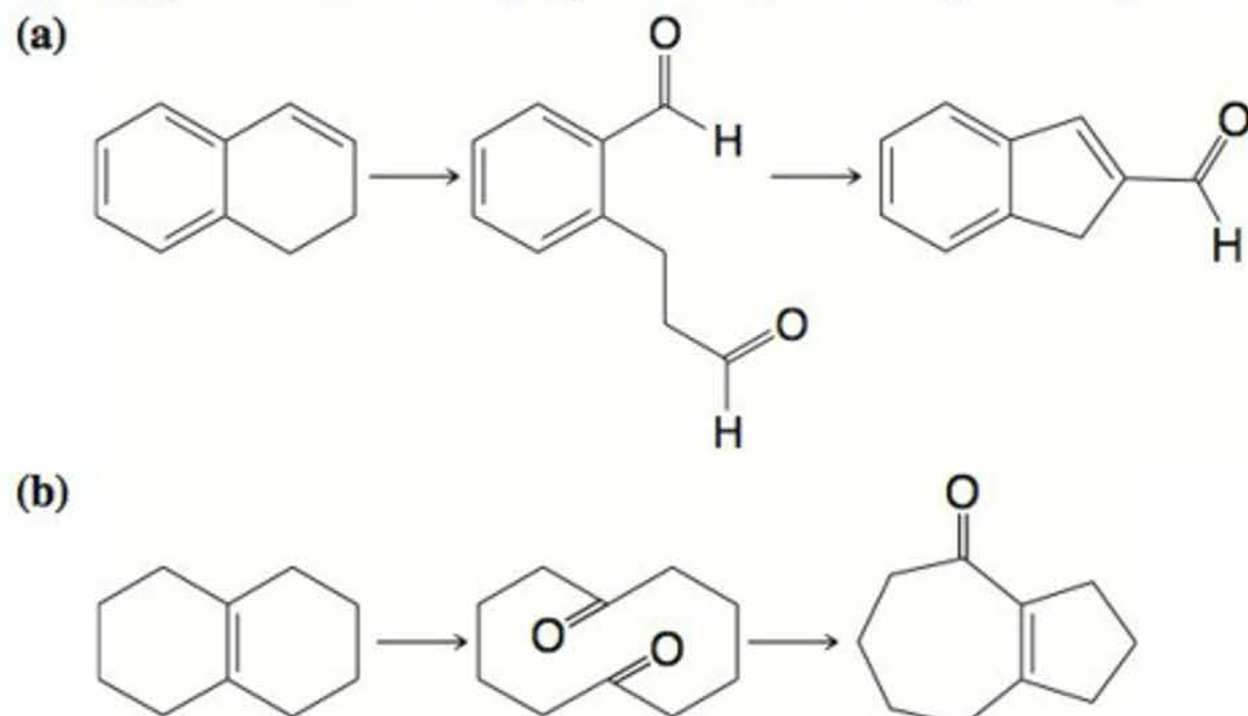
19.35 Mostre como cada uma das transformações vistas a seguir poderia ser realizada. Podem ser usados quaisquer outros reagentes necessários.



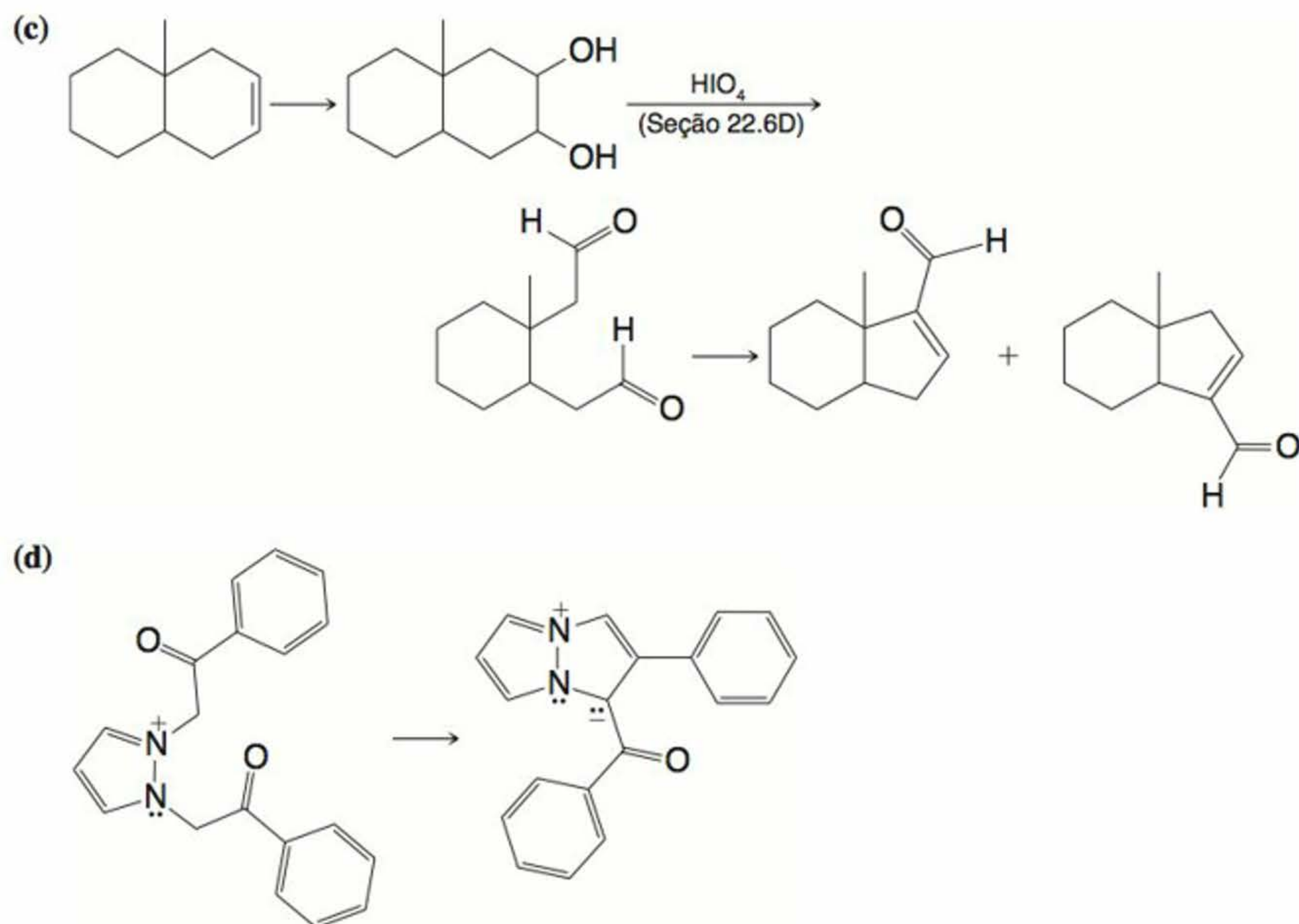
19.36 Que estruturas de partida são necessárias para sintetizar cada um dos compostos vistos a seguir empregando uma reação aldólica?



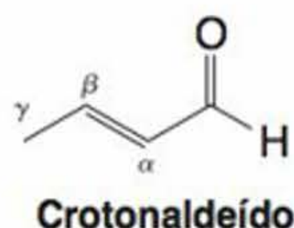
19.37 Que reagentes são necessários para realizar cada etapa das sínteses vistas a seguir?





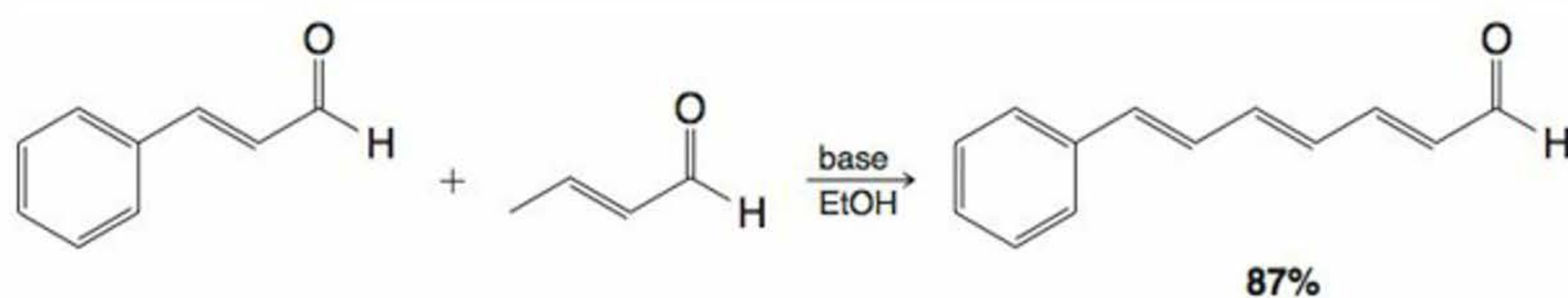


19.38 Os átomos de hidrogênio do carbono γ do crotonaldeído são relativamente ácidos ($pK_a \cong 20$).

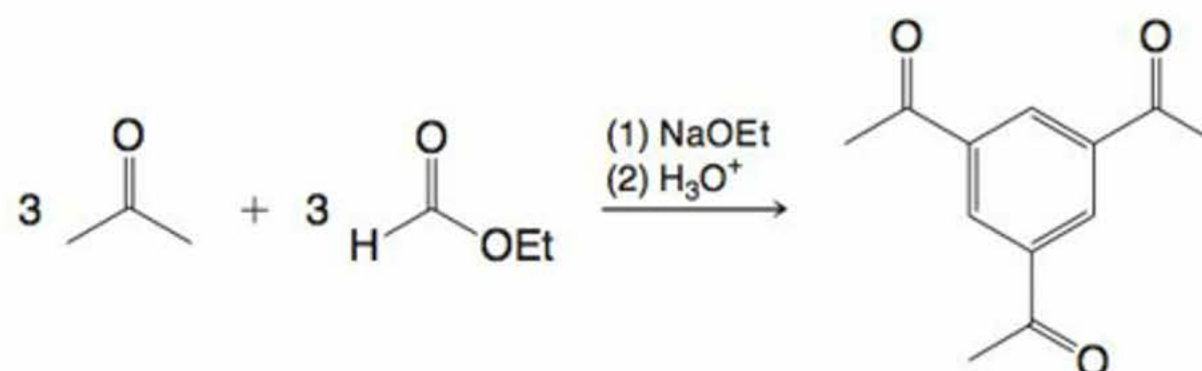


Crotonaldeído

(a) Escreva estruturas de ressonância que justifiquem esse fato.
(b) Escreva um mecanismo que explique a reação vista a seguir:



19.39 Dê um mecanismo para a reação vista a seguir.

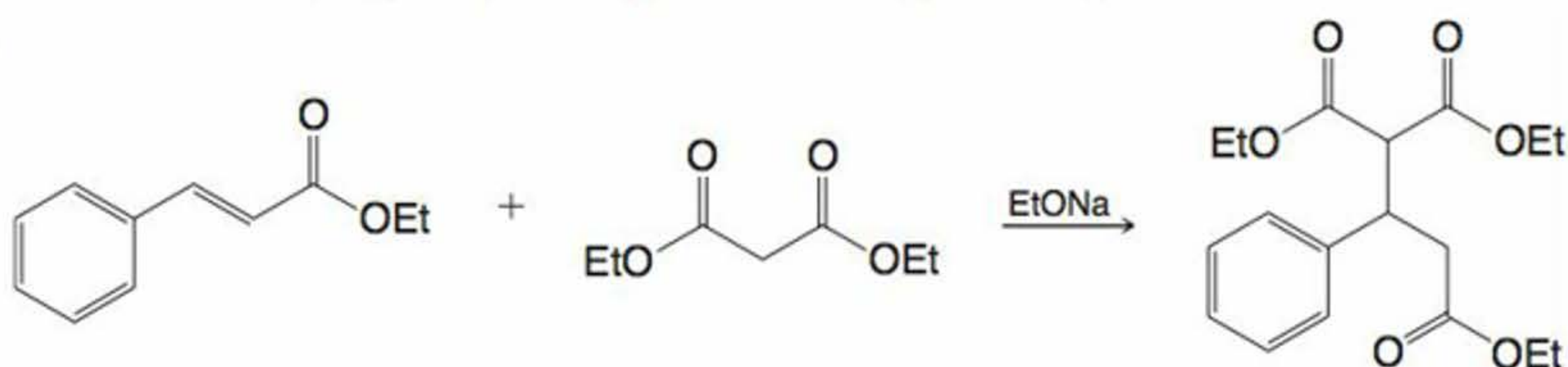


19.40 Quando a reação aldólica do acetaldeído é realizada em D_2O, nenhum átomo de deutério é encontrado no grupo metila do aldeído que não reagiu. No entanto, na reação aldólica da acetona, o átomo de deutério é incorporado no grupo metila da acetona que não reagiu. Explique essa diferença de comportamento.

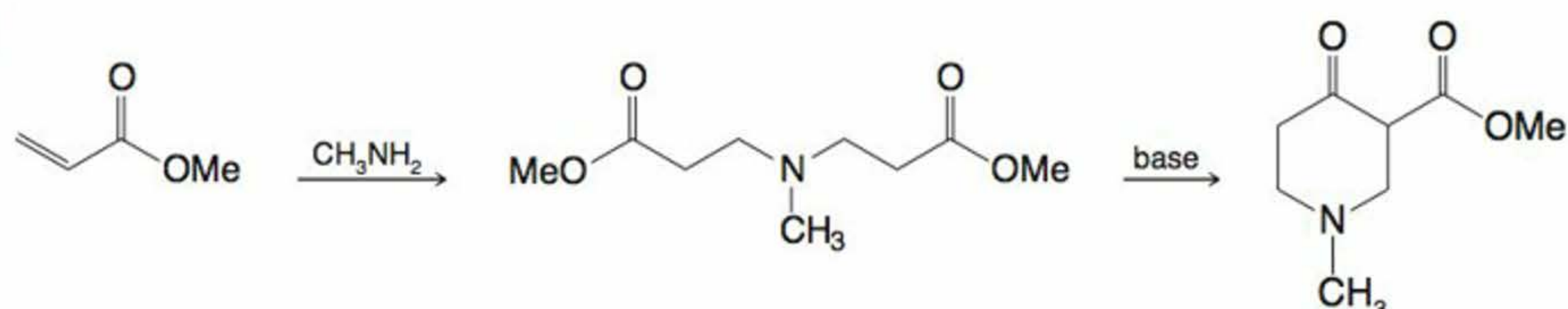
REAÇÕES DE ADIÇÃO CONJUGADAS

19.41 Escreva mecanismos que justifiquem os produtos das seguintes reações:

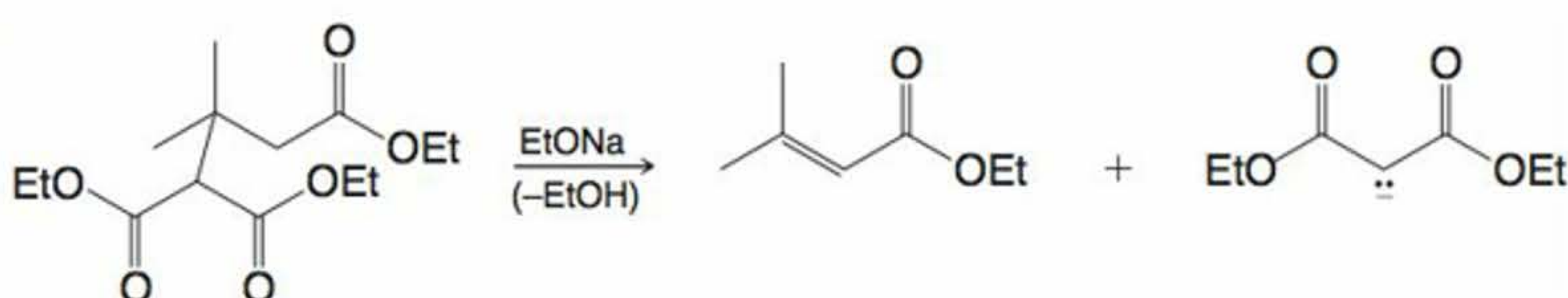
(a)



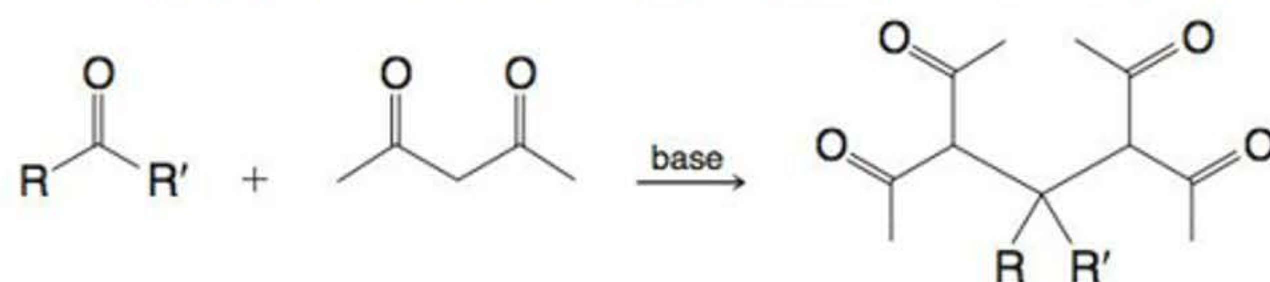
(b)



(c)

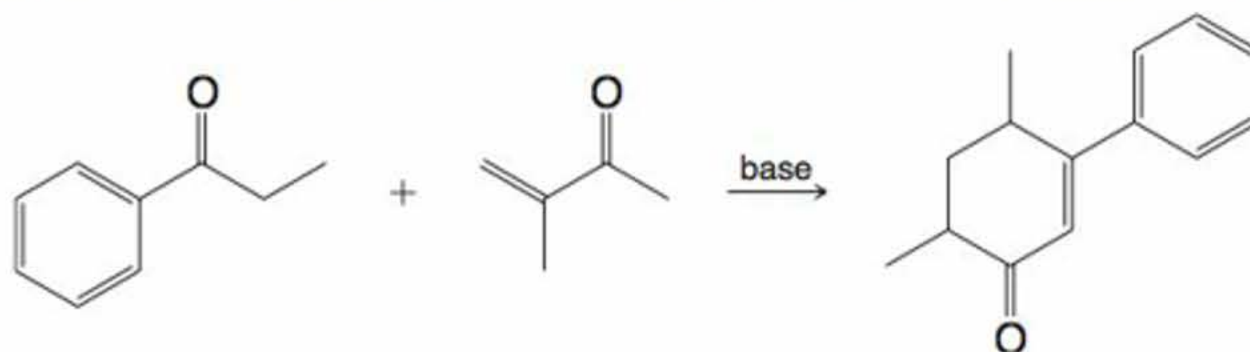


19.42 Condensações onde o reagente com hidrogênio ativo é um β-ceto éster ou uma β-dicetona geralmente formam produtos provenientes de uma molécula de aldeído ou cetona e de duas moléculas do componente metileno ativo. Por exemplo,

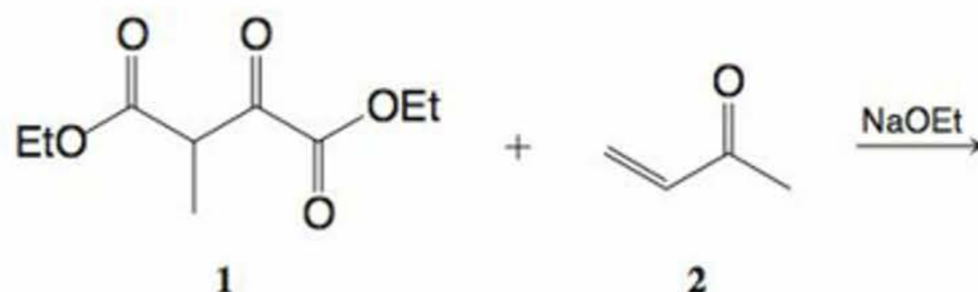


Proponha um mecanismo razoável que justifique a formação deste produto.

19.43 Dê um mecanismo para a reação de anelação de Robinson (Seção 19.7A) ilustrada no esquema a seguir.

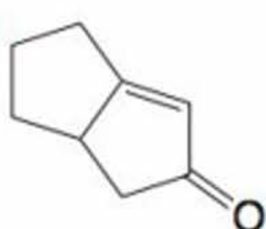
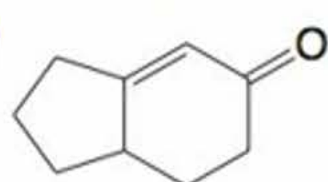


19.44 Qual é a estrutura do composto *cíclico* que é formado por adição de Michael entre **1** e **2** na presença de etóxido de sódio?



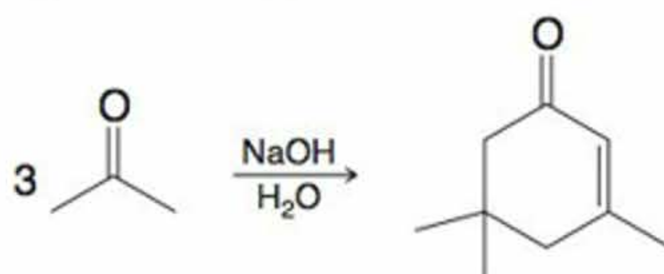
PROBLEMAS GERAIS

19.45 Sintetize cada composto visto a seguir partindo da ciclopentanona.

(a)  **(b)** 

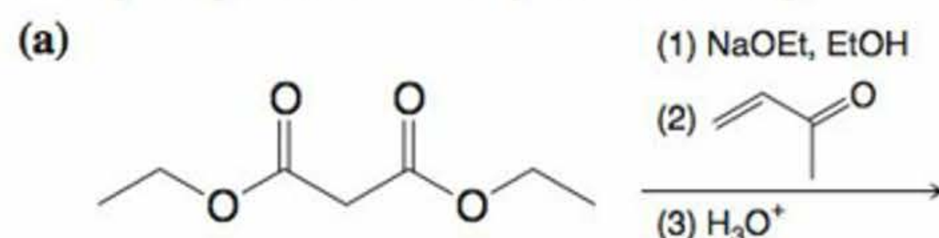


19.46 Proponha um mecanismo para a reação vista a seguir.

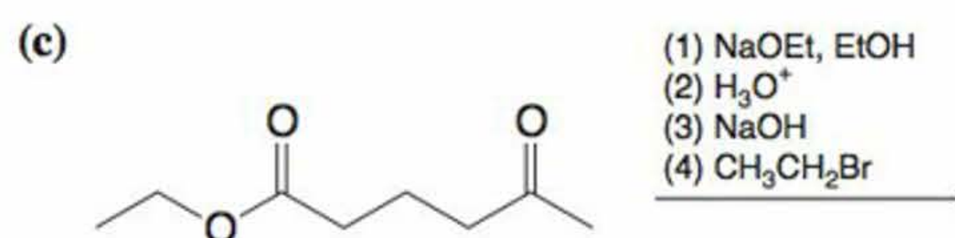


19.47 Preveja os produtos das reações vistas a seguir.

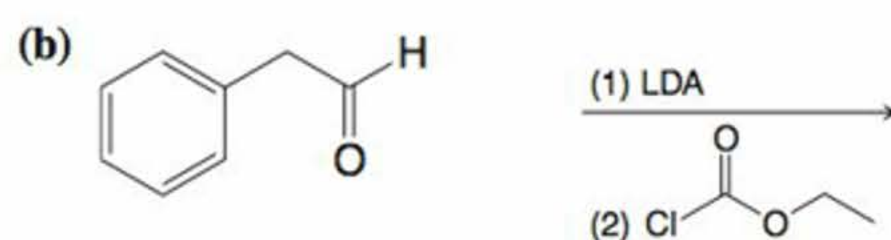
(a)



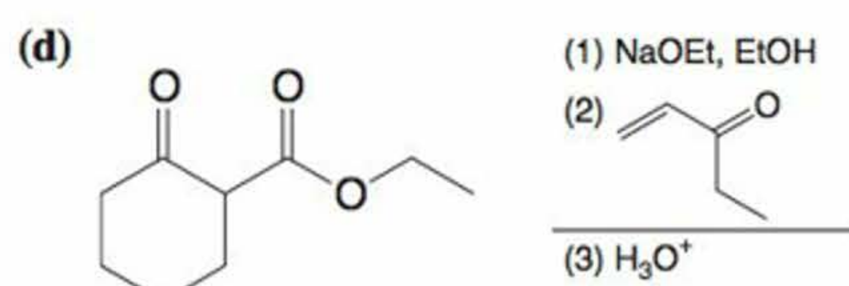
(c)



(b)

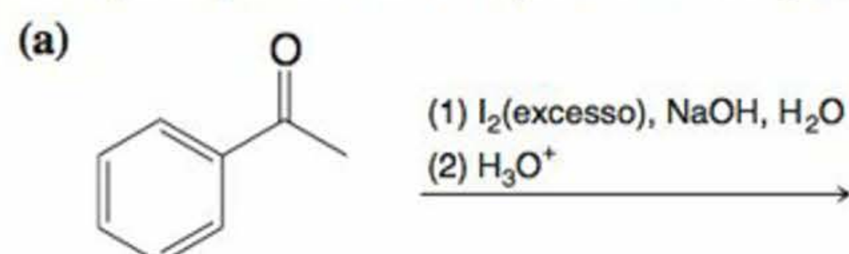


(d)

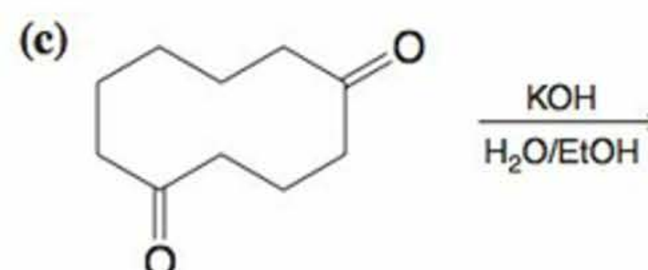


19.48 Preveja os produtos das reações vistas a seguir.

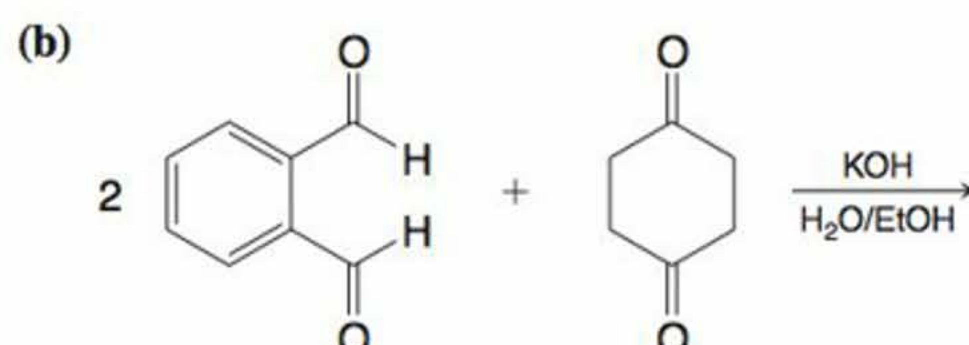
(a)



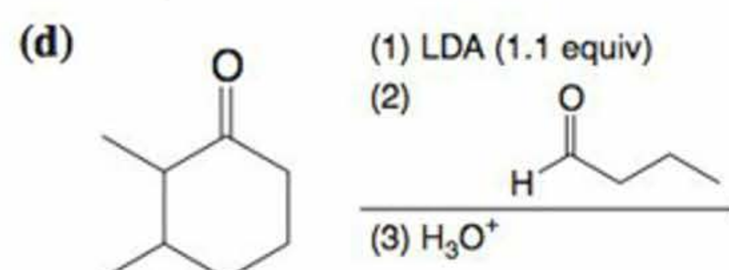
(c)



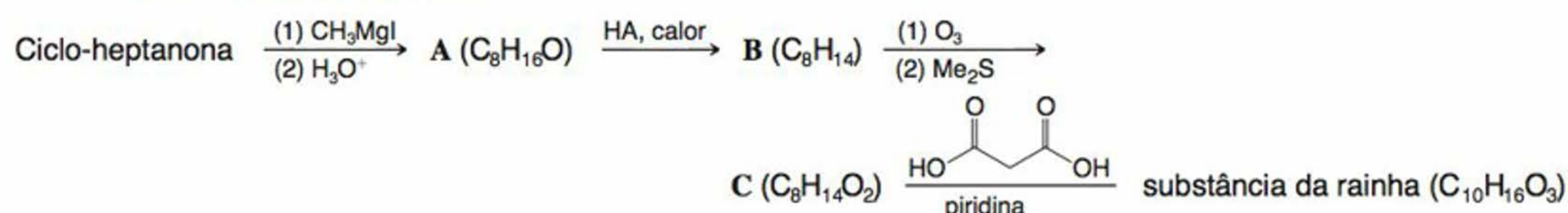
(b)



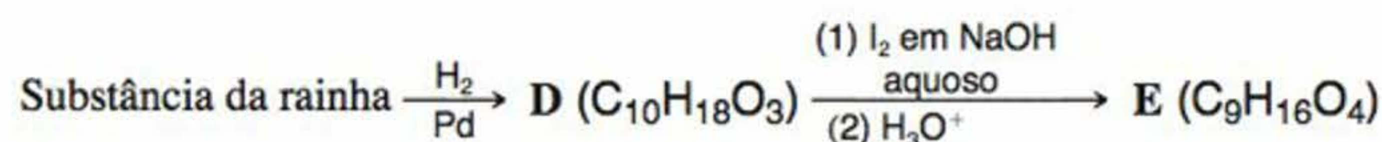
(d)



19.49 As glândulas mandibulares de abelhas-rainhas secretam um fluido que contém um composto notável conhecido como "substância da rainha". Mesmo quando uma quantidade muito pequena da substância da rainha é transferida para abelhas-operárias, ela inibe o desenvolvimento dos ovários das abelhas-operárias, impedindo-as de criar novas rainhas. A substância da rainha, um ácido monocarboxílico, com fórmula molecular $C_{10}H_{16}O_3$, foi sintetizada de acordo com a seguinte rota:

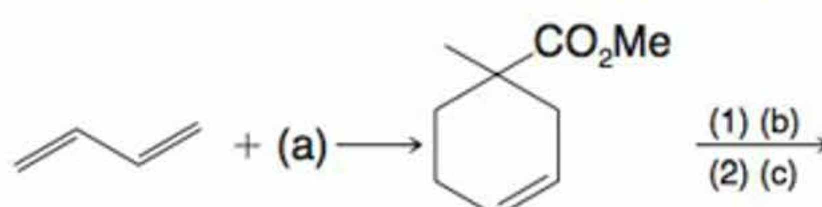


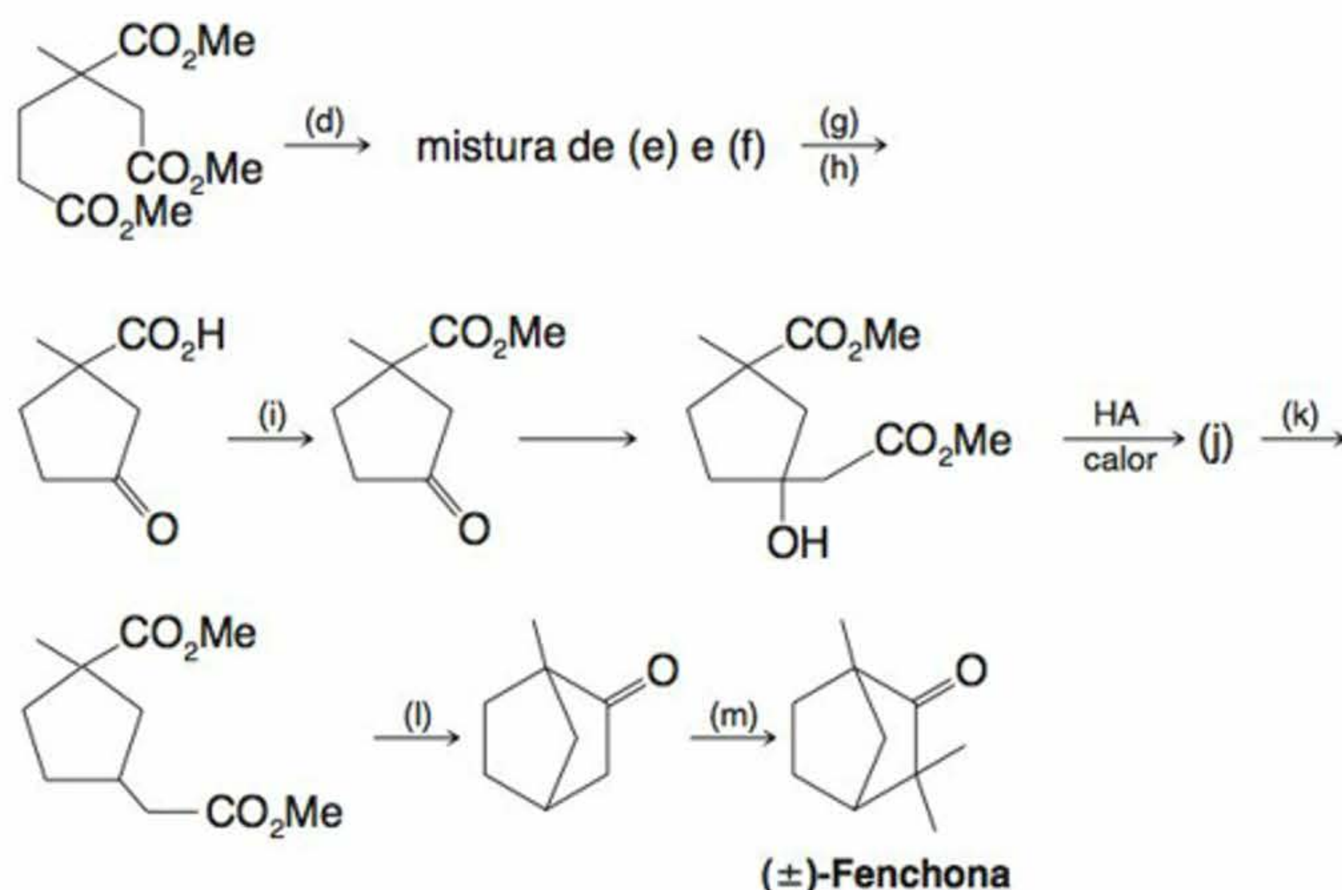
A hidrogenação catalítica da substância da rainha produz o composto **D**, que tratado com iodo em hidróxido de sódio e, posteriormente, acidificado, produz um ácido dicarboxílico **E**; isto é,



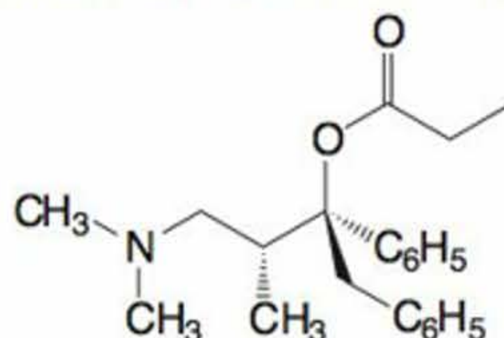
Dê as estruturas da substância da rainha e dos compostos **A**–**E**.

19.50 (+)-Fenchona é um terpenoide que pode ser isolado do óleo essencial da erva-doce. (±)-Fenchona foi sintetizada através da rota vista a seguir. Dê as estruturas dos intermediários e dos reagentes que estão faltando.

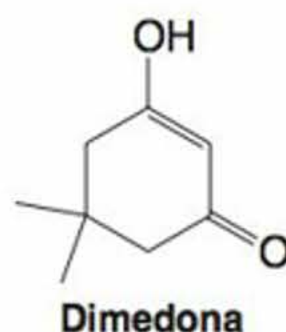




19.51 Proponha uma síntese racêmica do analgésico Darvon (visto a seguir), partindo da etil fenil cetona.



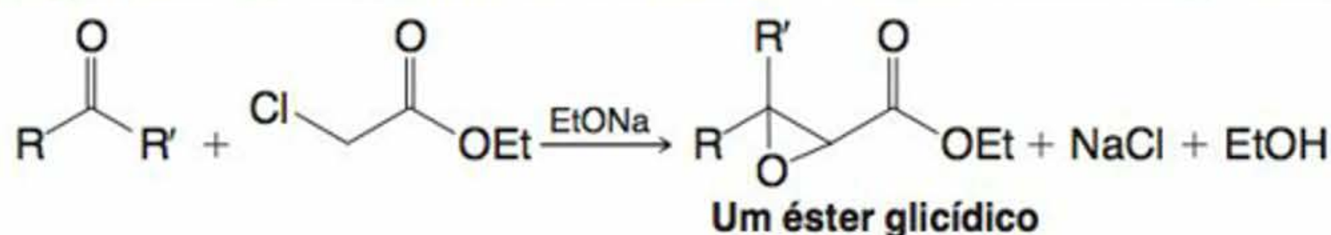
19.52 Mostre como a dimedona pode ser sintetizada a partir de éster malônico e 4-metil-3-penten-2-ona (óxido de mesitila) em meio básico.



Dimedona

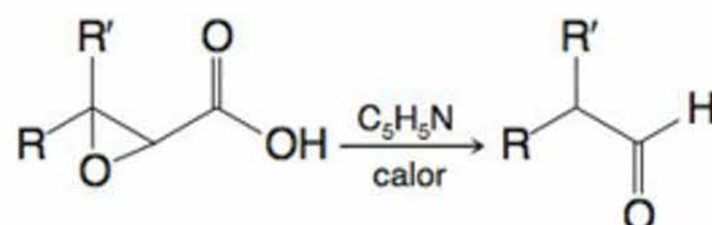
19.53 Escreva as etapas do mecanismo de ciclização do fenilacetoacetato de etila (3-oxo-4-fenilbutanoato de etila) em ácido sulfúrico concentrado para formar naftoresorcinol (1,3-naftalenodiol).

19.54 Quando um aldeído ou uma cetona sofre condensação com α-cloroacetato de etila na presença de etóxido de sódio, o produto é um α,β-epóxi éster chamado de *éster glicídico*. A síntese é chamada de condensação de Darzens.

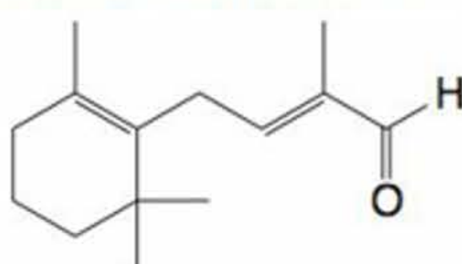


Um éster glicídico

(**a**) Proponha um mecanismo razoável para a condensação de Darzens. (**b**) A hidrólise do epóxi éster forma um epóxi ácido, que ao ser aquecido com piridina forma um aldeído. Explique.



(**c**) Partindo da β-ionona (Problema de Revisão 19.13), mostre como sintetizar o aldeído visto a seguir. (Este aldeído é um intermediário na síntese industrial da vitamina A.)



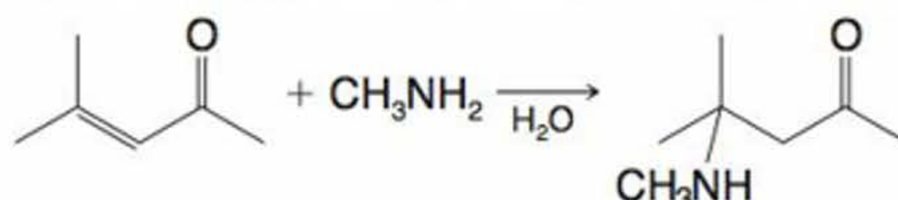


19.55 A *condensação de Perkin* é um tipo de condensação aldólica onde um aldeído aromático (ArCHO) reage com um anidrido de ácido carboxílico, $(RCH_2CO)_2O$, formando um ácido α,β-insaturado ($ArCH{=}CRCO_2H$). O catalisador normalmente empregado é o sal de potássio do ácido carboxílico (RCH_2CO_2K). (**a**) Proponha a condensação de Perkin que ocorre quando benzaldeído reage com anidrido propanoico na presença de propanoato de potássio. (**b**) Como preparar o ácido *p*-clorocinâmico, $p\text{-}ClC_6H_4CH{=}CHCO_2H$, usando uma condensação de Perkin?

ESPECTROSCOPIA

19.56 (**a**) A espectroscopia no infravermelho é um método fácil para verificar se o produto obtido a partir da adição de um reagente de Grignard a uma cetona α,β-insaturada é o produto por adição simples ou conjugada. Explique. (Que pico ou picos devem ser procurados?)

(**b**) Como é possível acompanhar a velocidade da reação vista a seguir usando espectroscopia no UV?



19.57 A reação da acetona com dois equivalentes molares de benzaldeído na presença de KOH, em etanol, leva a formação do composto **X**. O espectro de RMN de ^{13}C de **X** é dado na Fig. 19.1. Proponha uma estrutura para o composto **X**.

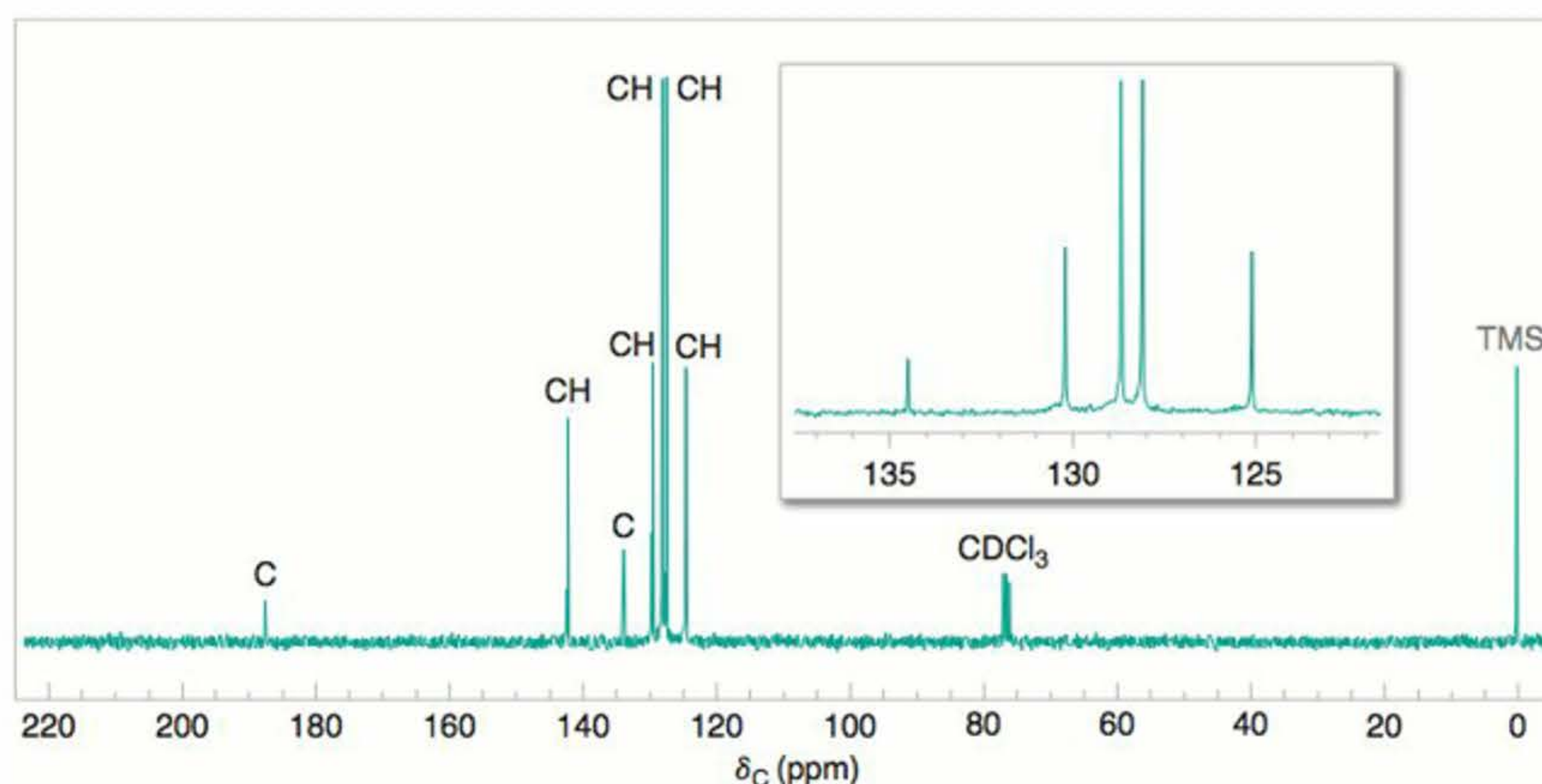
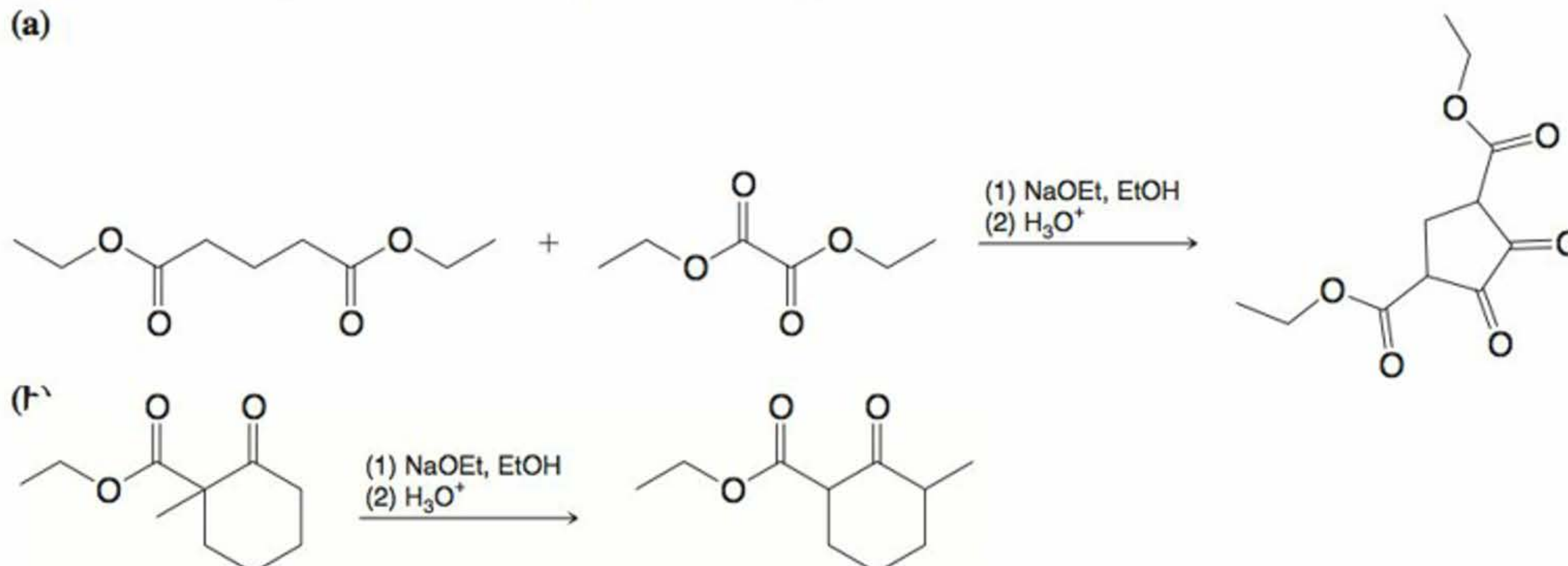


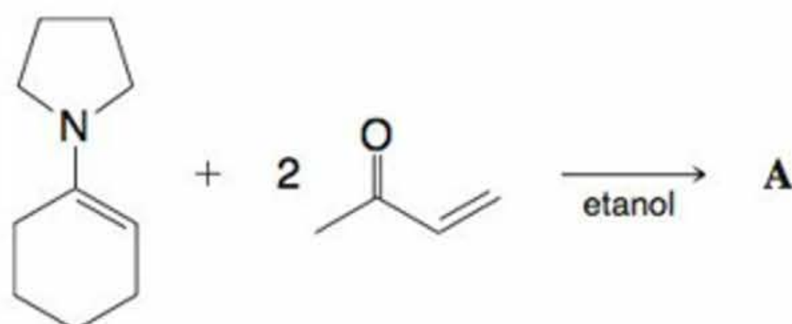
Figura 19.1 Espectro de RMN de ^{13}C do composto **X** (Problema 19.57) com desacoplamento de hidrogênio por banda larga. As informações dadas acima dos picos são do espectro de RMN de ^{13}C/DEPT.

Problemas de Desafio

19.58 Dê um mecanismo para cada uma das reações vistas a seguir.



19.59 (**a**) Deduza a estrutura altamente simétrica do produto **A**:

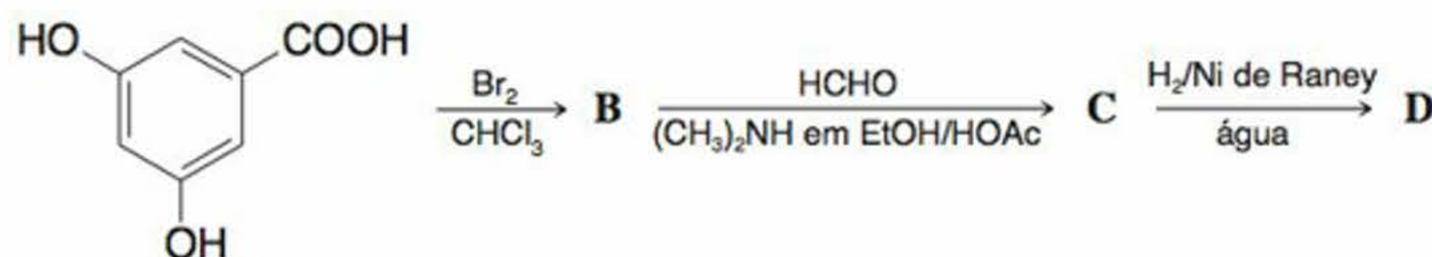


Os dados vistos a seguir são dados espectrais selecionados de **A**:

EM (*m/z*): 220 ($M^{\cdot+}$)
IV (cm^{-1}): 2930, 2860, 1715
RMN de ^{1}H (δ): 1,25 (m), 1,29 (m), 1,76 (m), 1,77 (m), 2,14 (s) e 2,22 (t); (razões das áreas 2:1:2:1:2:2, respectivamente)
RMN de ^{13}C (δ): 23 (CH_2), 26 (CH_2), 27 (CH_2), 29 (C), 39 (CH), 41 (CH_2), 46 (CH_2), 208 (C)

(**b**) Escreva um mecanismo que explique a formação de **A**.

19.60 Escreva as estruturas dos três produtos envolvidos nesta sequência de reações:



Dados espectrais de **B**:

EM (*m/z*): 314, 312, 310 (abundância relativa 1:2:1)
RMN de ^{1}H (δ): somente 6,80 (s) após tratamento com D_2O

Dados espectrais de **C**:

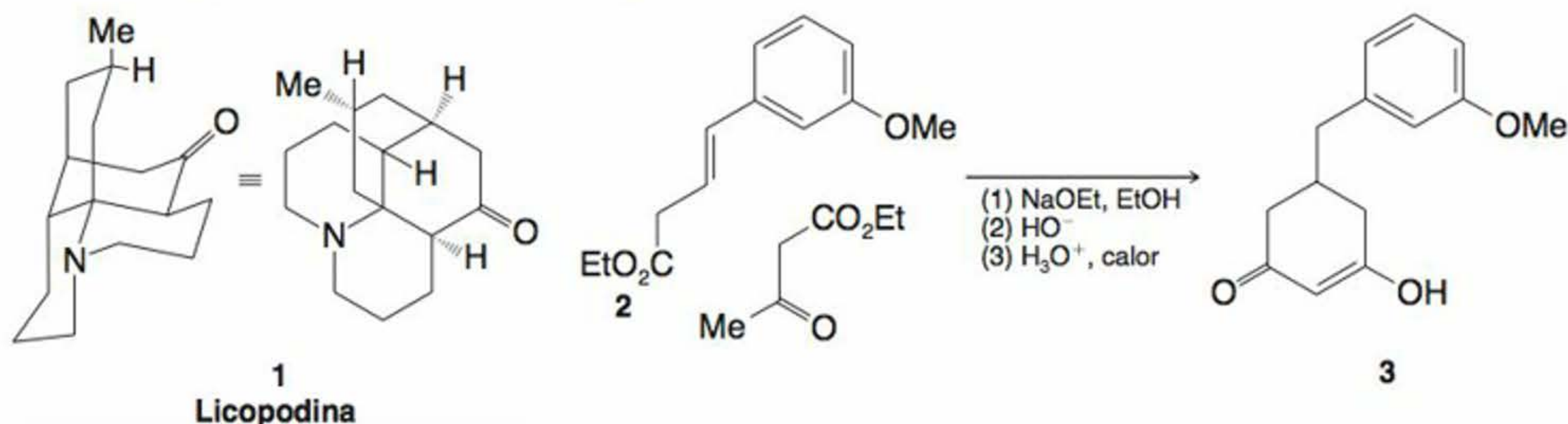
EM (*m/z*): 371, 369, 367 (abundância relativa 1:2:1)
RMN de ^{1}H (δ): 2,48 (s) e 4,99 (s) (razão das áreas 3:1); singletos largos em 5,5 e 11 desaparecem após tratamento com D_2O.

Dados espectrais de **D**:

EM (*m/z*): 369 ($M^{\cdot+}$ — CH_3) [quando estudado como seu derivado tris(trimetilsilano)]
RMN de ^{1}H (δ): 2,16 (s) e 7,18 (s) (razão das áreas 3:2); singletos largos em 5,4 e 11 desaparecem após tratamento com D_2O.

Problema para Trabalho em Grupo

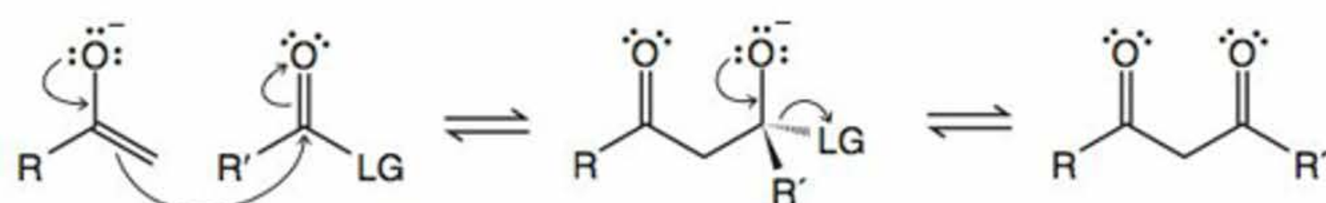
1. Licopodina, uma amina natural, pertence à família de produtos naturais chamados de alcaloides. Sua síntese (*J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1647–1648) foi realizada por um dos grandes químicos orgânicos sintéticos do nosso tempo, Gilbert Stork (Universidade de Columbia). Escreva um mecanismo para todas as etapas que ocorrem quando **2** reage com acetoacetato de etila na presença de íon etóxido. Note que uma etapa do mecanismo ocorre por isomerização catalisada por base (via um enolato conjugado) do alqueno em **2**, formando o éster α,β-insaturado correspondente.



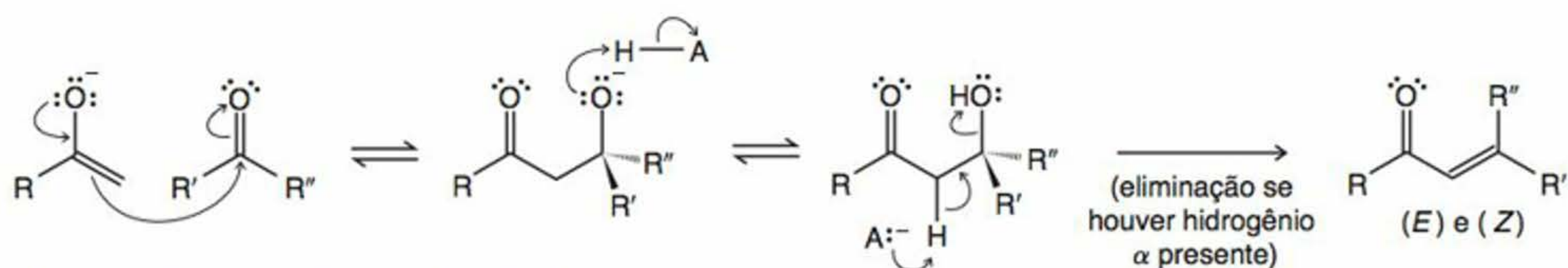


Resumo dos Mecanismos

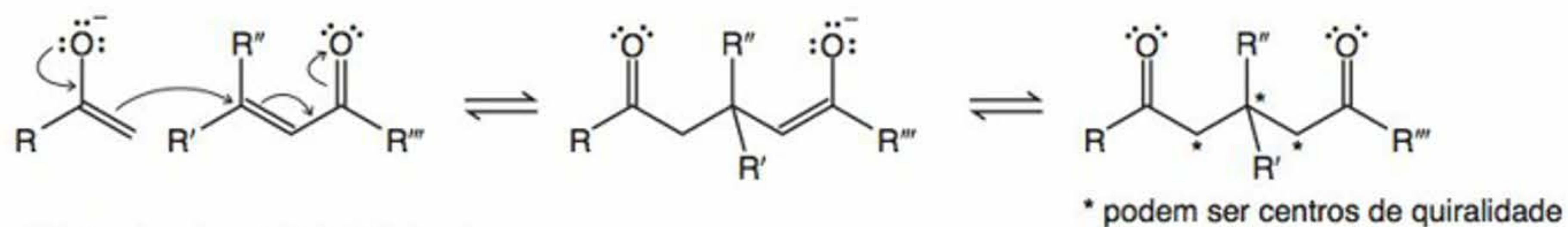
Reações de Enolatos com Eletrófilos Carbonilados



Substituição em acila (adição–eliminação), por exemplo, condensação de Claisen, quando LG = OR



Reações Aldólicas (adição e condensação)



Adição (conjugada) de Michael

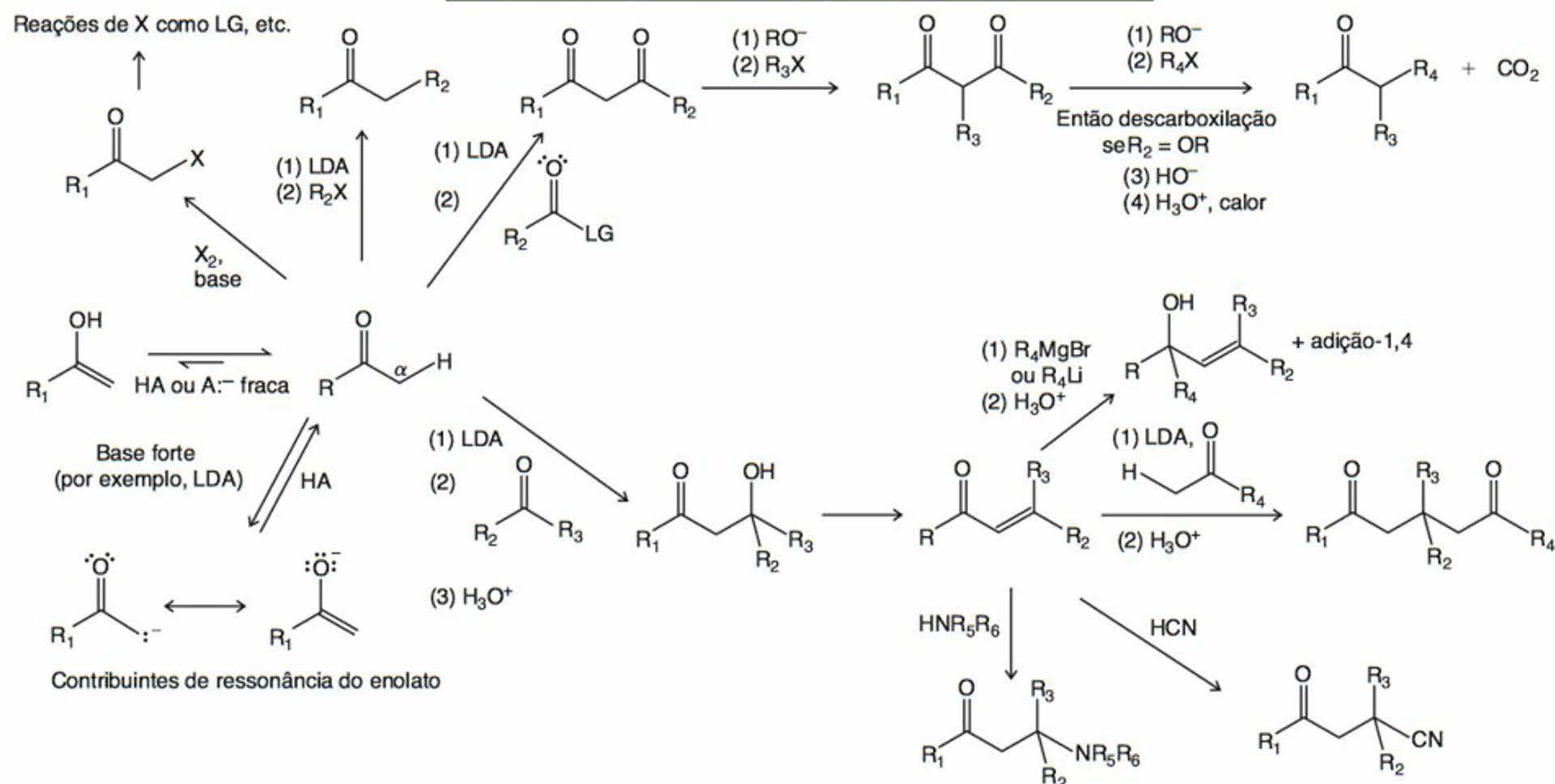
Conexões Sintéticas

Algumas Conexões Sintéticas Envolvendo Enolatos

- Formação de enolato
- Tautomerismo ceto–enólico
- Halogenação
- Alquilação
- Acilação

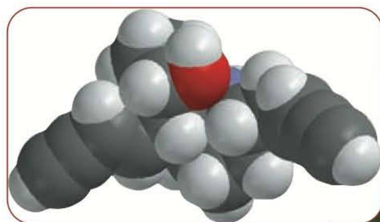
Enolatos fornecem muitas maneiras de funcionalizar o carbono α de um composto carbonílico. Mais importante ainda, os enolatos fornecem maneiras de formar novas ligações carbono–carbono. Algumas dessas conexões sintéticas são mostradas a seguir. Reações dos grupos funcionais carbonila, álcool e alqueno (por exemplo, redução, oxidação, substituição, adição) estudadas anteriormente levam a, ou partem de, alguns dos caminhos mostrados a seguir.

- Condensação de Claisen
- Reações aldólicas
- Adição de Grignard e RLi
- Adição de Michael
- Adição conjugada de HCN
- Adição conjugada de aminas



Veja os Tópicos Especiais D e E no site da LTC Editora.

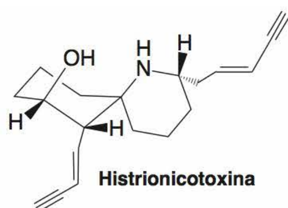
20 Aminas



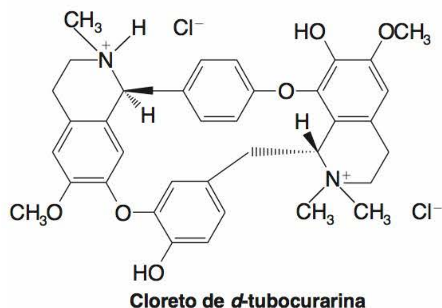
Histrionicotoxina, uma neurotoxina paralisante proveniente de determinadas rãs venenosas.



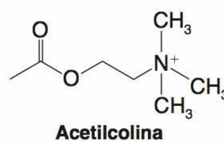
As rãs colombianas venenosas são minúsculas, bonitas e mortais. Elas produzem um veneno chamado de histrionicotoxina, que é uma amina que provoca paralisia. A morte devida à histrionicotoxina ocorre por sufocação através da paralisia dos músculos respiratórios da vítima. (Um modelo molecular da histrionicotoxina é mostrado acima.) O curare, veneno amazônico presente em pontas de flechas, que é uma mistura de compostos extraídos de plantas amazônicas, contém outra neurotoxina paralisante, chamada *d*-tubocurarina. Tanto a histrionicotoxina quanto a *d*-tubocurarina bloqueiam a ação da acetilcolina, um importante neurotransmissor. Aminas como essas e diversas outras desempenham papéis fascinantes em sistemas biológicos, como veremos neste capítulo ao estudar as propriedades, reatividade e síntese das aminas.



Histrionicotoxina



Cloreto de *d*-tubocurarina

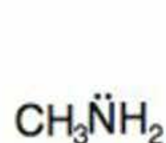


Acetilcolina

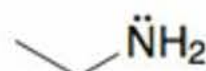
20.1 Nomenclatura

Na nomenclatura vulgar à maioria das aminas primárias são denominadas como *alquilaminas*. Na nomenclatura sistemática (nomes em azul entre parênteses) elas são denominadas por meio da adição do sufixo-*amina* ao nome da cadeia ou do sistema cíclico ao qual o grupo NH_2 está ligado com a remoção do *-o* final. As aminas são classificadas como **primária** (**1º**), **secundária** (**2º**) ou **terciária** (**3º**) com base no número de grupos orgânicos ligados ao nitrogênio (Seção 2.8).

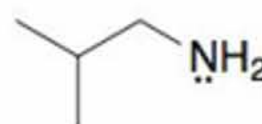
Aminas Primárias



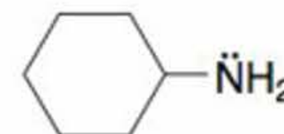
Metilamina
(metanamina)



Etilamina
(etanamina)



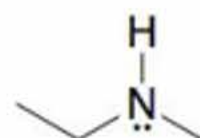
Isobutilamina
(2-metil-1-propanamina)



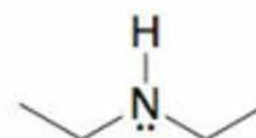
Ciclo-hexilamina
(ciclo-hexanamina)

A maior parte das aminas secundárias e terciárias recebe seus nomes da mesma maneira geral. Na nomenclatura vulgar, designamos os grupos orgânicos individualmente se eles são diferentes, ou utilizamos os prefixos di- ou tri- se eles são iguais. Na nomenclatura sistemática, utilizamos o símbolo *N* para indicar os substituintes ligados a um átomo de nitrogênio.

Aminas Secundárias

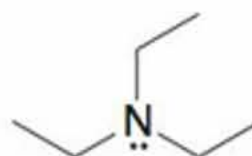


Etilmetilamina
(*N*-metiletanamina)

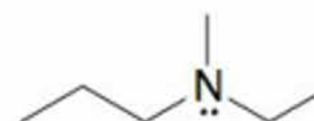


Dietilamina
(*N*-etiletanamina)

Aminas Terciárias

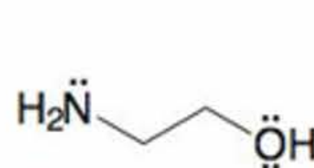


Trietilamina
(*N*,*N*-dietiletanamina)

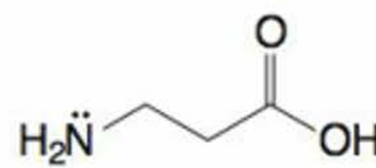


Etilmetilpropilamina
(*N*-etil-*N*-metil-1-propanamina)

No sistema IUPAC, o substituinte $-NH_2$ é chamado de grupo *amino*. Frequentemente utilizamos este sistema para dar nomes às aminas que contêm um grupo OH ou um grupo CO_2H:



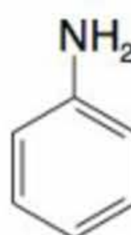
2-Aminoetanol



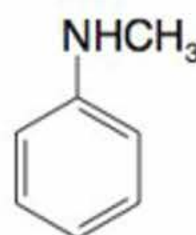
Ácido 3-aminopropanoico

20.1A Arilaminas

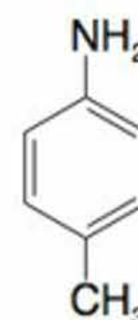
Algumas **arilaminas** comuns têm os seguintes nomes:



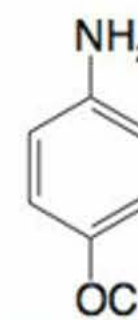
Anilina
(benzenamina)



***N*-Metilanilina**
(*N*-metilbenzenamina)



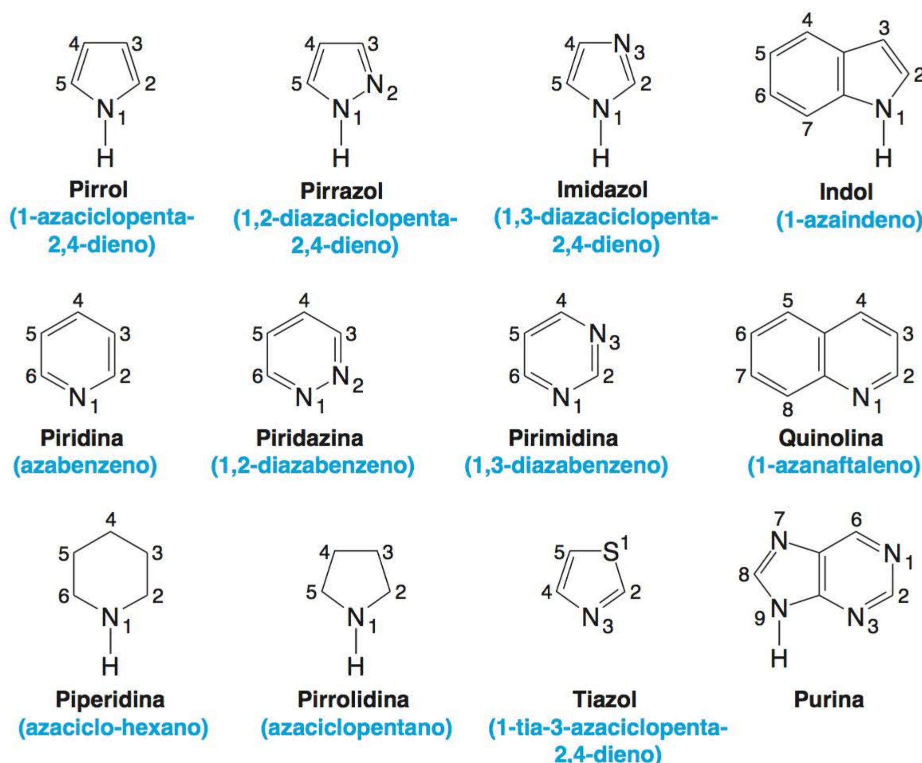
***p*-Toluidina**
(4-metilbenzenamina)



***p*-Anisidina**
(4-metoxibenzenamina)

20.1B Aminas Heterocíclicas

Todas as **aminas heterocíclicas** importantes têm nomes comuns. Na nomenclatura sistemática de substituição os prefixos *aza-*, *diaza-* e *triaza-* são utilizados para indicar que os átomos de carbono foram substituídos por átomos de nitrogênio no hidrocarboneto correspondente. Um átomo de nitrogênio no anel (ou o heteroátomo de massa atômica mais alta, como no caso do tiazol) é assinalado como tendo a posição 1 e a numeração é feita de modo a fornecer o menor número possível para todos os heteroátomos:



20.2 Propriedades Físicas e Estrutura das Aminas

20.2A Propriedades Físicas

As aminas são substâncias moderadamente polares; elas têm pontos de ebulição mais elevados do que os alcanos, mas geralmente mais baixos do que os álcoois de massa molecular comparável. As moléculas das aminas primárias e secundárias podem formar ligações de hidrogênio fortes entre si e com a água. As moléculas das aminas terciárias não podem formar ligações de hidrogênio umas com as outras, mas elas podem formar ligações de hidrogênio com as moléculas de água ou com outros solventes hidroxilados. Por esse motivo as aminas terciárias geralmente entram em ebulição a temperaturas mais baixas do que as aminas primárias e secundárias de massa molecular comparável, mas todas as aminas de massa molecular baixa são muito solúveis em água.

A Tabela 20.1 relaciona as propriedades físicas de algumas aminas comuns.

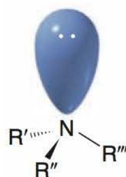
20.2B Estrutura das Aminas

O átomo de nitrogênio da maioria das aminas é semelhante àquele da amônia; sua hibridização é aproximadamente sp^3. Os três grupos alquila (ou átomos de hidrogênio) ocupam os vértices de um tetraedro; o orbital sp^3 contendo o par de elétrons não compartilhado está dirigido para o outro vértice. Levando-se em conta a localização dos átomos, descrevemos a forma das aminas como **piramidal trigonal** (Seção 1.16B). Entretanto, se fôssemos considerar o par de elétrons não compartilhado como um grupo, a geometria das aminas seria

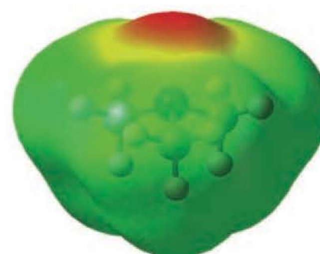
TABELA 20.1 Propriedades Físicas das Aminas

Nome	Estrutura	pf (°C)	peb (°C)	Solubilidade em Água (25°C) (g 100 mL^{-1})	pK_a (íon amínio)
Aminas Primárias					
Metilamina	CH_3NH_2	−94	−6	Muito solúvel	10,64
Etilamina	$CH_3CH_2NH_2$	−81	17	Muito solúvel	10,75
Isopropilamina	$(CH_3)_2CHNH_2$	−101	33	Muito solúvel	10,73
Ciclo-hexilamina	Ciclo-$C_6H_{11}NH_2$	−18	134	Ligeiramente solúvel	10,64
Benzilamina	$C_6H_5CH_2NH_2$	10	185	Ligeiramente solúvel	9,30
Anilina	$C_6H_5NH_2$	−6	184	3,7	4,58
4-Metilanilina	4-$CH_3C_6H_4NH_2$	44	200	Ligeiramente solúvel	5,08
4-Nitroanilina	4-$NO_2C_6H_4NH_2$	148	332	Insolúvel	1,00
Aminas Secundárias					
Dimetilamina	$(CH_3)_2NH$	−92	7	Muito solúvel	10,72
Dietilamina	$(CH_3CH_2)_2NH$	−48	56	Muito solúvel	10,98
Difenilamina	$(C_6H_5)_2NH$	53	302	Insolúvel	0,80
Aminas Terciárias					
Trimetilamina	$(CH_3)_3N$	−117	2,9	Muito solúvel	9,70
Trietilamina	$(CH_3CH_2)_3N$	−115	90	14	10,76
N,*N*-Dimetilanilina	$C_6H_5N(CH_3)_2$	3	194	Ligeiramente solúvel	5,06

descrita como tetraédrica. O mapa de potencial eletrostático para a superfície de van der Waals da trimetilamina indica a localização da carga negativa onde os elétrons não ligantes são encontrados no nitrogênio:



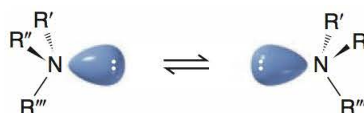
Estrutura de uma amina



Uma estrutura calculada para a trimetilamina. O mapa de potencial eletrostático mostra a carga associada ao par de elétrons não compartilhado do átomo de nitrogênio.

Os ângulos de ligação são os esperados para uma estrutura tetraédrica; eles são muito próximos de 109,5°. Por exemplo, os ângulos de ligação para a trimetilamina são de 108°.

Se os grupos alquila de uma amina terciária são todos diferentes, a amina será quiral. Existirão duas formas enantioméricas dessa amina, e, teoricamente, devemos ser capazes de resolver (separar) esses enantiômeros. Entretanto, na prática, a separação é normalmente impossível porque os enantiômeros interconvertem-se rapidamente:

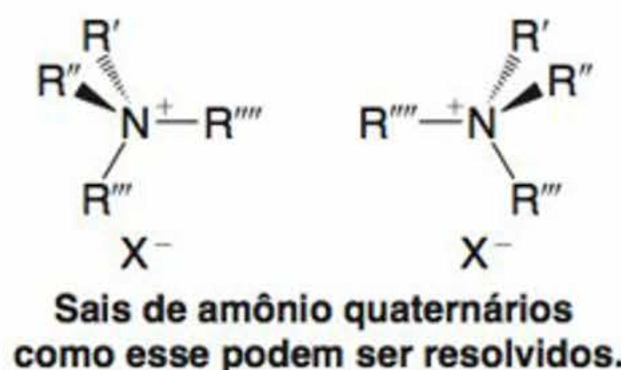


Interconversão de enantiômeros da amina

Essa interconversão ocorre através do que se chama **inversão do nitrogênio** ou **piramidal**. A barreira para a interconversão é de aproximadamente 25 kJ mol^{-1} para as aminas mais simples, baixa o suficiente para ocorrer prontamente à temperatura ambiente. No

estado de transição para a inversão, o átomo de nitrogênio tem hibridização sp^2 com o par de elétrons não compartilhado ocupando um orbital *p*.

Os sais de amônio não podem sofrer inversão porque eles não têm um par de elétrons não compartilhado. Portanto, sais de amônio quaternário com quatro grupos diferentes são quirais e podem ser resolvidos em seus enantiômeros (relativamente estáveis):

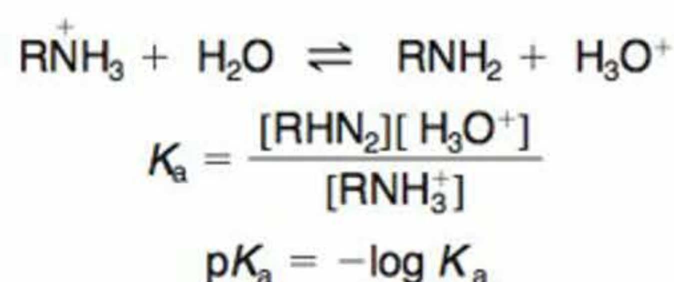


Sais de amônio quaternários como esse podem ser resolvidos.

20.3 Basicidade das Aminas: Sais de Aminas

- As aminas são bases relativamente fracas, e a maioria delas é mais forte do que a água, mas são bases bem mais fracas do que os íons hidróxido, íons alcóxido e íons alcaneto.

Uma maneira conveniente de comparar as forças básicas das aminas é comparar os valores de pK_a dos seus ácidos conjugados, os íons alquilamínio (Seções 3.6C e 20.3D).



$$R\overset{+}{N}H_3 + H_2O \rightleftharpoons RNH_2 + H_3O^+$$

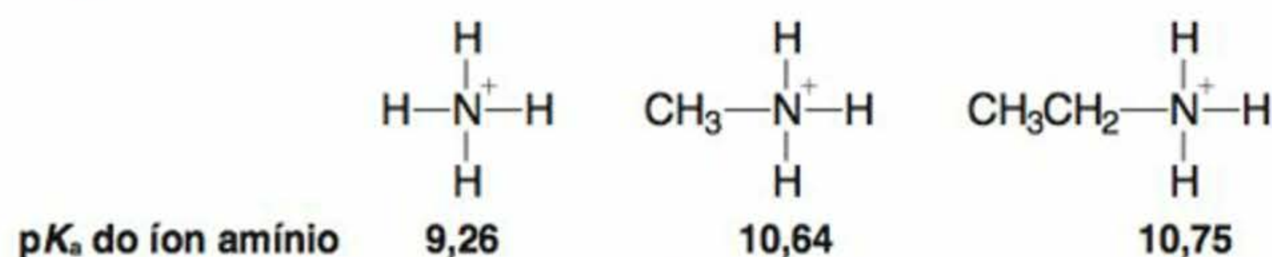
$$K_a = \frac{[RHN_2][H_3O^+]}{[RNH_3^+]}$$

$$pK_a = -\log K_a$$

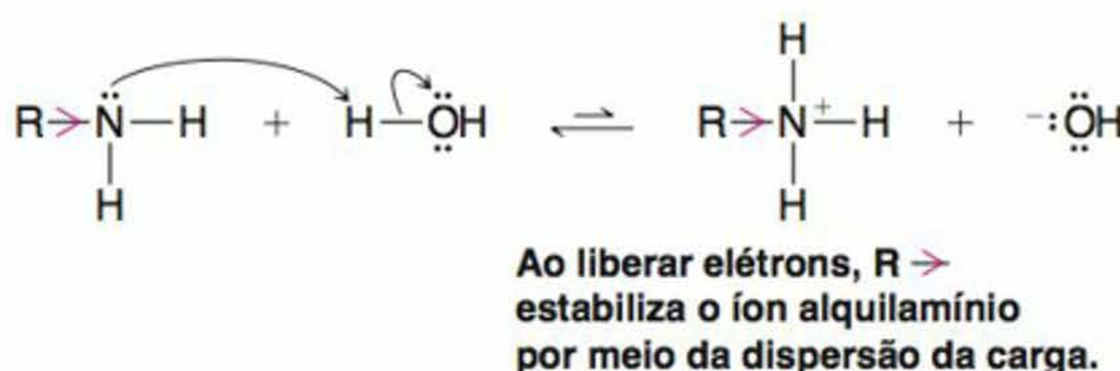
O equilíbrio para uma amina que é relativamente mais básica estará mais deslocado para a esquerda na equação química anterior do que para uma amina que é menos básica.

- O íon amínio de uma amina mais básica tem um pK_a maior do que um íon amínio de uma amina menos básica.

Quando comparamos a acidez dos íons amínio em termos desse equilíbrio, vemos que a maioria dos íons alquilamínio primários (RNH_3^+) são menos ácidos do que o íon amônio (NH_4^+). Em outras palavras, as alquilaminas primárias (RNH_2) são mais básicas do que a amônia (NH_3):

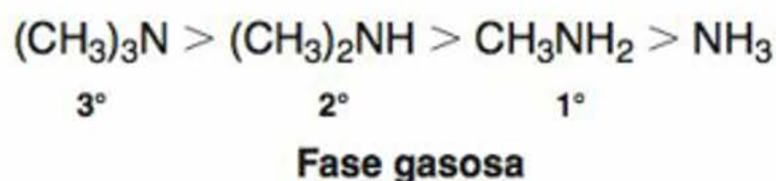


Podemos explicar isto com base na capacidade doadora de elétrons de um grupo alquila. Esse grupo libera elétrons e estabiliza o íon alquilamínio que resulta da reação ácido–base *através da dispersão da sua carga positiva*. Ele estabiliza o íon alquilamínio em maior extensão do que a amina:

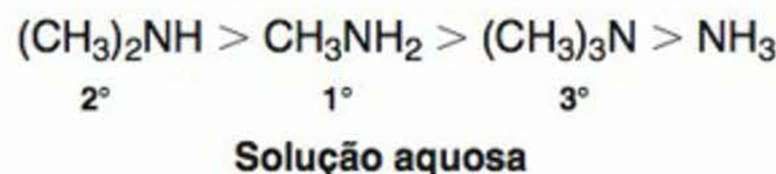


Ao liberar elétrons, R→ estabiliza o íon alquilamínio por meio da dispersão da carga.

Esta explicação encontra respaldo nas medidas que mostram que na *fase gasosa* as basicidades das aminas vistas a seguir aumentam com o aumento da substituição por metila:



Entretanto, essa não é a ordem de basicidade dessas aminas em solução aquosa. Em solução aquosa (Tabela 20.1) a ordem é

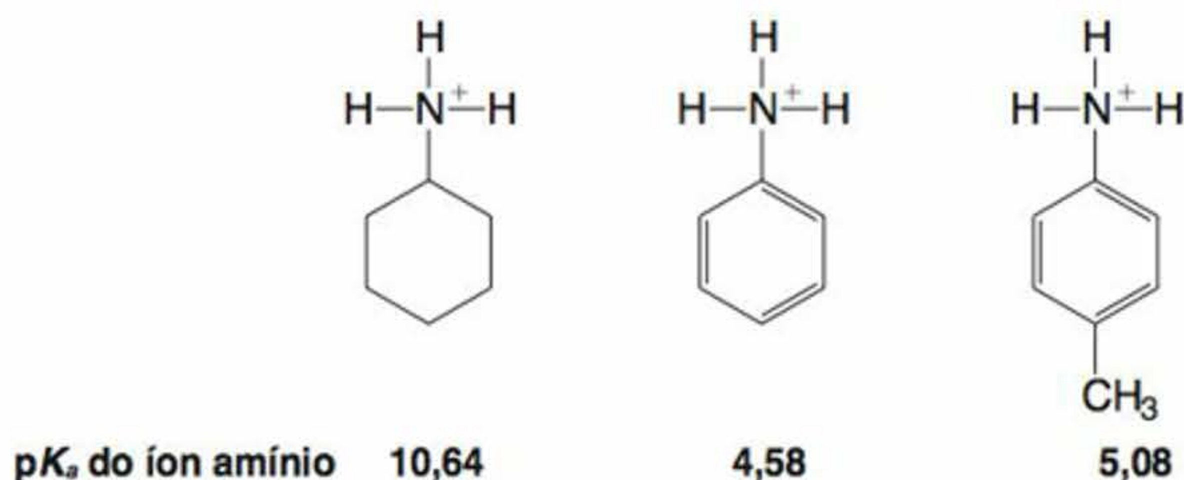


A razão para essa aparente anomalia é agora conhecida. Em solução aquosa, os íons amínio formados a partir de aminas secundárias e primárias são estabilizados por solvatação através de ligações de hidrogênio muito mais efetivamente do que os íons amínio formados a partir de aminas terciárias. O íon amínio formado a partir de uma amina terciária tal como $(CH_3)_3NH^+$ tem apenas um hidrogênio para utilizar na ligação de hidrogênio com as moléculas de água, ao passo que os íons amínio de aminas secundárias e primárias têm dois e três hidrogênios, respectivamente. A solvatação menor do íon amínio formado a partir de uma amina terciária mais do que anula o efeito doador de elétrons dos três grupos metila, tornando a amina terciária menos básica do que as aminas primárias e secundárias em solução aquosa. No entanto, o efeito doador de elétrons faz com que a amina terciária seja mais básica do que a amônia.

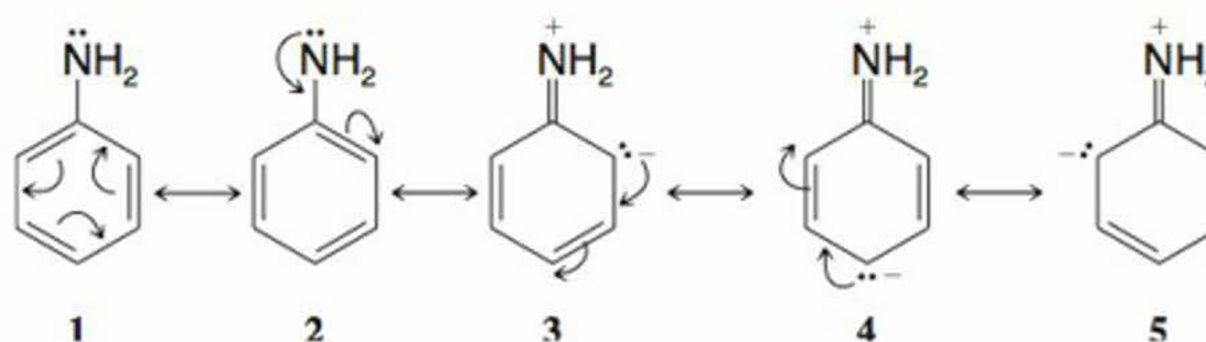
20.3A Basicidade de Arilaminas

- As aminas aromáticas são bases muito mais fracas do que as alquilaminas.

Com base na basicidade das aminas a partir da acidez dos íons amínio, quando examinamos os valores de pK_a dos ácidos conjugados de aminas aromáticas (por exemplo, anilina e 4-metilanilina) na Tabela 20.1, vemos que elas são bases muito mais fracas do que a amina não aromática correspondente, a ciclo-hexilamina:

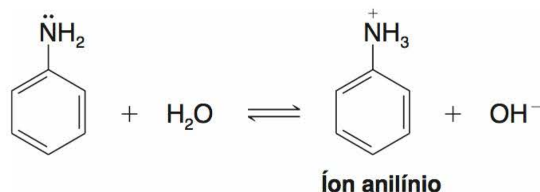


Podemos explicar esse efeito, em parte, com base nas contribuições de ressonância para o híbrido global de uma arilamina. No caso da anilina, os seguintes contribuintes são importantes:

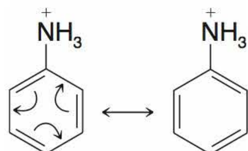


As estruturas **1** e **2** são as estruturas de Kekulé que contribuem para qualquer derivado benzênico. Entretanto, as estruturas **3–5**, *deslocalizam* o par de elétrons não compartilhado do nitrogênio sobre as posições orto e para do anel. Esta deslocalização do par de elétrons faz com que ele esteja menos disponível para um próton, e a *deslocalização do par de elétrons estabiliza a anilina*.

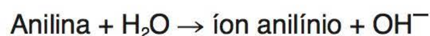
Quando a anilina recebe um próton, ela se converte no íon anilínio:



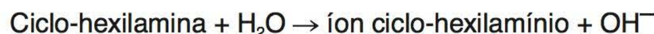
Uma vez que o par de elétrons do átomo de nitrogênio recebe o próton, ele não está mais disponível para participar da ressonância, e, desse modo, somente somos capazes de escrever *duas* estruturas de ressonância para o íon anilínio — as duas estruturas de Kekulé:



As estruturas correspondendo a **3–5** não são possíveis para o íon anilínio e, consequentemente, apesar de a ressonância estabilizar consideravelmente o íon anilínio, a ressonância não o estabiliza em uma extensão tão grande como acontece com a própria anilina. Essa maior estabilização do reagente (anilina) quando comparada com a do produto (íon anilínio) significa que o $\Delta H°$ para a reação



será bem mais positivo do que para a reação



(Veja a Fig. 20.1.) O resultado é que a anilina é a base mais fraca.

Outro efeito importante na explicação da menor basicidade das aminas aromáticas é o **efeito retirador de elétrons de um grupo fenila**. Uma vez que os átomos de carbono de um grupo fenila têm hibridização sp^2, eles são mais eletronegativos (e por isso retiram mais elétrons) do que os átomos de carbono hibridizados sp^3 dos grupos alquila. Abordaremos este efeito com mais detalhes na Seção 21.5A.

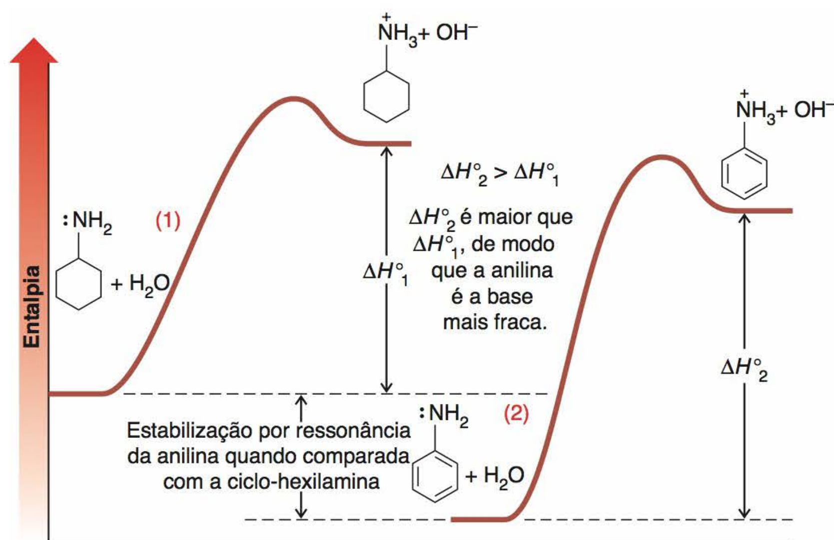
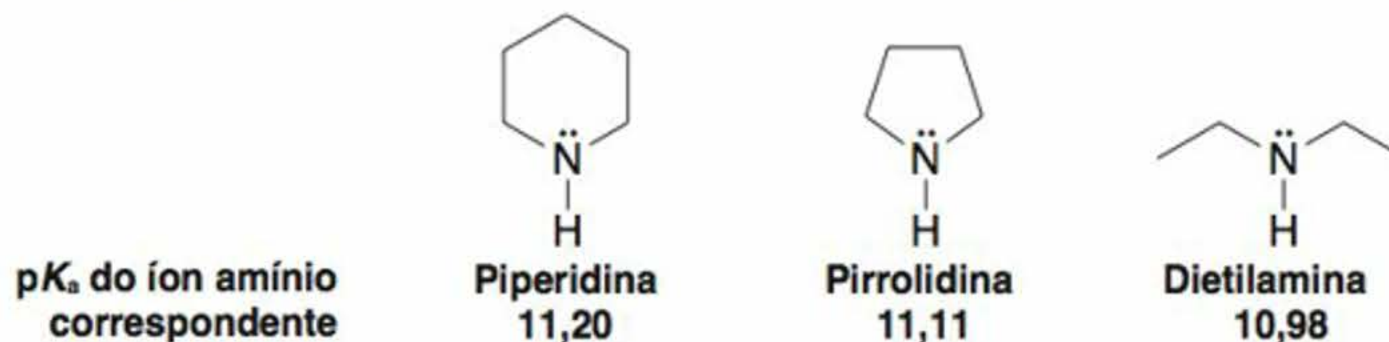


Figura 20.1 Diagrama de entalpia para (1) a reação da ciclo-hexilamina com H_2O e (2) a reação da anilina com H_2O. (As curvas estão alinhadas apenas para comparação e não estão em escala.) A protonação da anilina tem um $\Delta H°$ maior do que a protonação da ciclo-hexilamina, de modo que a anilina é uma base mais fraca.

20.3B Basicidade das Aminas Heterocíclicas

As aminas heterocíclicas não aromáticas têm basicidades aproximadamente equivalentes às das aminas acíclicas:



Em soluções aquosas, as aminas aromáticas heterocíclicas, tais como piridina, pirimidina e pirrol, são bases muito mais fracas do que as aminas não aromáticas ou a amônia. (Contudo, na fase gasosa, a piridina e o pirrol são mais básicos do que a amônia, indicando que a solvatação tem um efeito muito importante sobre as suas basicidades relativas; veja a Seção 20.3.)

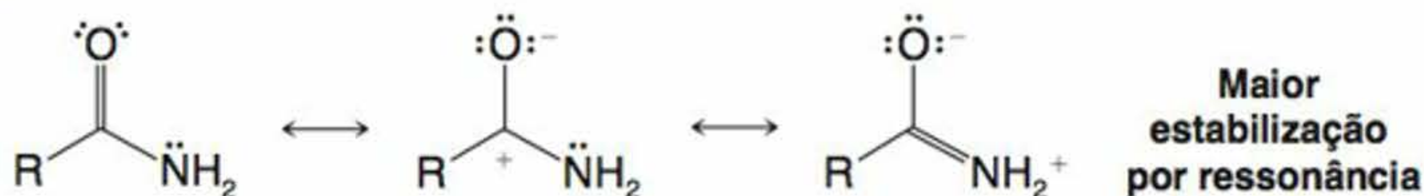


20.3C Aminas *versus* Amidas

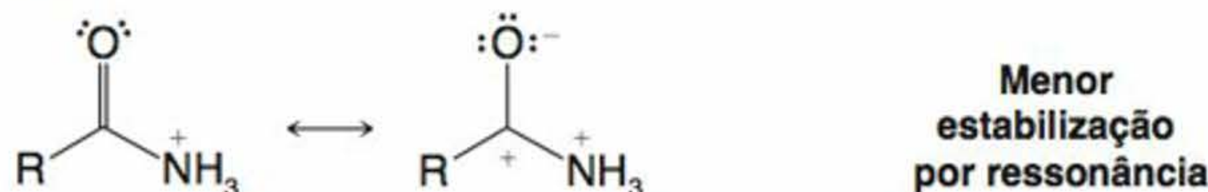
- As amidas são muito menos básicas (até menos básicas do que as arilaminas). O pK_a do ácido conjugado de uma amida típica é aproximadamente zero.

A menor basicidade das amidas quando comparada às aminas pode ser entendida em termos de efeitos de ressonância e indutivo. Uma amida é estabilizada por ressonância envolvendo o par de elétrons não ligante no átomo de nitrogênio. No entanto, uma amida protonada no seu átomo de nitrogênio não possui esse tipo de estabilização por ressonância. Isso é mostrado nas seguintes estruturas de ressonância:

Amida



Amida N-Protonada



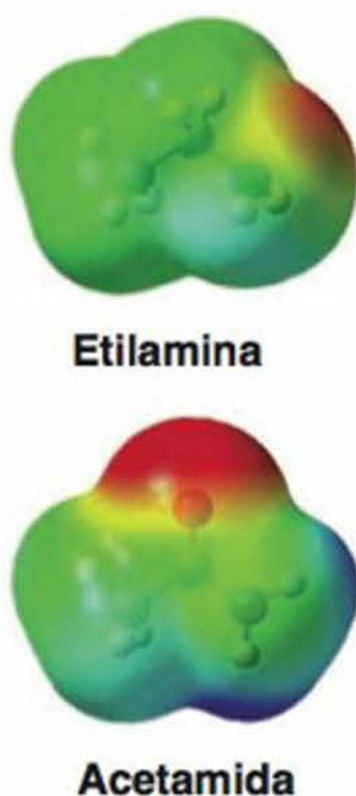
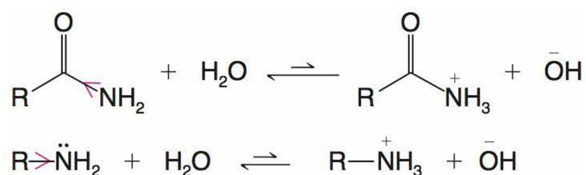


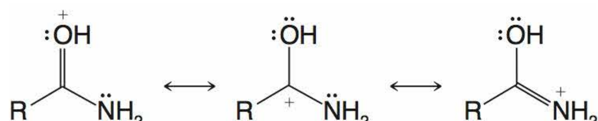
Figura 20.2 Mapas de potencial eletrostático calculados (calibrados para a mesma escala de carga) para a etilamina e para a acetamida. O mapa para a etilamina mostra a localização da carga negativa no par de elétrons não compartilhado do nitrogênio. O mapa para a acetamida mostra que a maior parte da carga negativa está em seu átomo de oxigênio em vez de no átomo de nitrogênio, devido ao efeito retirador de elétrons do grupo carbonila.

No entanto, um fator mais importante que explica o fato de as amidas serem bases mais fracas do que as aminas é o poderoso efeito de retirada de elétrons do grupo carbonila da amida. Esse efeito é ilustrado pelos mapas de potencial eletrostático para a etilamina e para a acetamida, mostrados na Fig. 20.2. Uma carga negativa significativa está localizada na posição do par de elétrons não ligante na etilamina (como indicado pela cor vermelha). Na acetamida, no entanto, a carga negativa é menor nas proximidades do átomo de nitrogênio do que na etolamina.

Na comparação dos equilíbrios vistos a seguir, a reação com a amida está deslocada mais para a esquerda do que a reação correspondente com uma amina. Isso é consistente com o fato de a amina ser uma base mais forte do que uma amida.

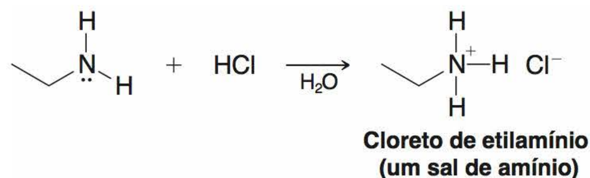


Os átomos de nitrogênio das amidas são tão fracamente básicos que, quando uma amida recebe um próton, ela o faz em seu átomo de oxigênio (veja o mecanismo de hidrólise de uma amida, Seção 17.8F). A protonação no átomo de oxigênio ocorre mesmo sendo os átomos de oxigênio (por causa de sua maior eletronegatividade) normalmente menos básicos do que os átomos de nitrogênio (devido a sua maior eletronegatividade). No entanto, observe que se uma amida recebe um próton em seu átomo de oxigênio, é possível uma estabilização por ressonância envolvendo o par de elétrons não ligante do átomo de nitrogênio:

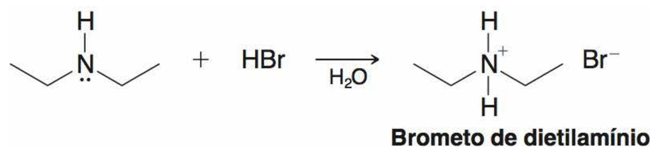


20.3D Sais de Amínio e Sais de Amônio Quaternário

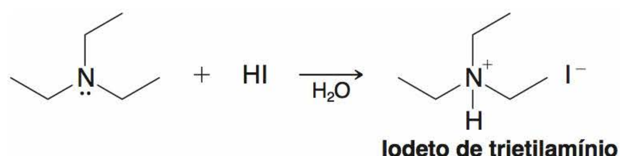
Quando aminas primárias, secundárias e terciárias atuam como bases e reagem com ácidos, elas formam compostos chamados de **sais de amínio**. Em um sal de amínio, o átomo de nitrogênio carregado positivamente é ligado a pelo menos um átomo de hidrogênio:



Cloreto de etilamínio
(um sal de amínio)

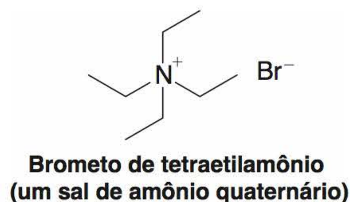


Brometo de dietilamínio



Iodeto de trietilamínio

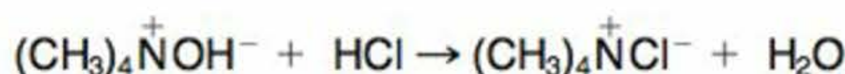
Quando o átomo central de nitrogênio de um composto está carregado positivamente, *mas não está ligado a um átomo de hidrogênio*, o composto é chamado de **sal de amônio quaternário**. Por exemplo,



Brometo de tetraetilamônio
(um sal de amônio quaternário)

Os haletos de amônio quaternários — uma vez que não têm um par de elétrons não compartilhado no átomo de nitrogênio — não podem atuar como bases. Entretanto, os *hidróxidos* de amônio quaternários são bases fortes. Como sólidos, ou em solução, eles consistem *inteiramente* em cátions de amônio quaternário (R_4N^+) e íons hidróxido (OH^-); eles são, portanto, bases fortes — tão fortes quanto os hidróxidos de sódio ou de potássio. Os hidró-

xidos de amônio quaternário reagem com ácidos para formar sais de amônio quaternário:



Na Seção 20.12A veremos como os sais de amônio quaternário podem ser utilizados na preparação de alquenos através de uma reação chamada de *eliminação de Hofmann*.

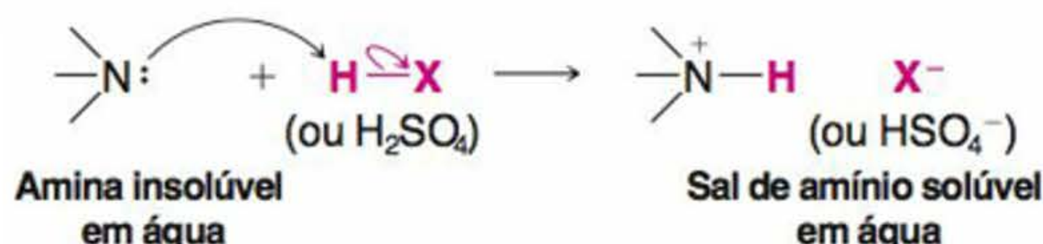
20.3E Solubilidade de Aminas em Soluções Aquosas de Ácidos

Dica Útil

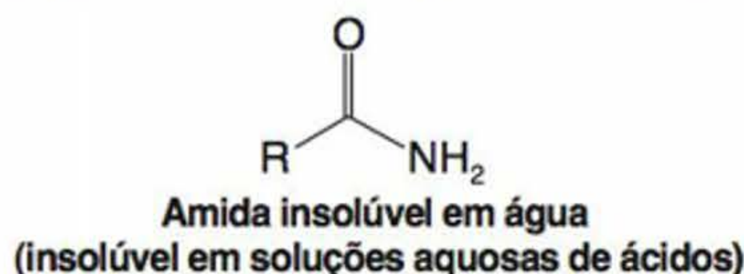
Você pode utilizar a basicidade das aminas em seus trabalhos de química orgânica experimental para a separação de compostos ou para a caracterização de substâncias desconhecidas.

- Quase todos os cloretos, brometos, iodetos e sulfatos de alquilamínio são solúveis em água. Assim, as aminas primárias, secundárias ou terciárias que não são solúveis em água dissolvem-se em solução aquosa de HCl, HBr, HI ou H_2SO_4 diluído.

A solubilidade em ácido diluído fornece um método químico conveniente para distinguir as aminas de compostos não básicos que são insolúveis em água. A solubilidade em ácido diluído nos fornece também um método útil para separar as aminas dos compostos não básicos que são insolúveis em água. A amina pode ser extraída em meio ácido aquoso (HCl diluído) e então recuperada tornando a solução aquosa básica e extraindo a amina com éter ou CH_2Cl_2.



Uma vez que as amidas são muito menos básicas do que as aminas, as amidas insolúveis em água *não se dissolvem* em solução aquosa diluída de HCl, HBr, HI ou H_2SO_4:



Problema de Revisão 20.1 Esboce um procedimento para separar a hexilamina do ciclo-hexano utilizando HCl diluído, solução aquosa de NaOH e éter dietílico.

Problema de Revisão 20.2 Esboce um procedimento para separar uma mistura de ácido benzoico, 4-metilfenol, anilina e benzeno, utilizando ácidos, bases e solventes orgânicos.

20.3F Aminas como Agentes de Resolução

- Aminas enantiomericamente puras são geralmente utilizadas para resolver formas racêmicas de compostos ácidos através da formação de sais diaestereoisoméricos.

Podemos ilustrar os princípios envolvidos na **resolução** mostrando como uma forma racêmica de um ácido orgânico pode ser resolvida (separada) em seus enantiômeros com um único enantiômero de uma **amina como agente de resolução** (Fig. 20.3).

Neste procedimento, o enantiômero puro de uma amina, (*R*)-1-feniletilamina, é adicionado a uma solução da forma racêmica de um ácido. Os sais que se formam são diastereoisômeros. Os centros de quiralidade da parte ácida dos sais estão enantiomericamente relacionados entre si, mas os centros de quiralidade da parte da amina não estão. Os diastereoisômeros têm diferentes solubilidades e podem ser separados através de uma cuidadosa cristalização. Os sais separados são, então, acidificados com ácido clorídrico e os ácidos enantioméricos são obtidos a partir de suas respectivas soluções. A amina permanece em solução como seu sal cloridrato.



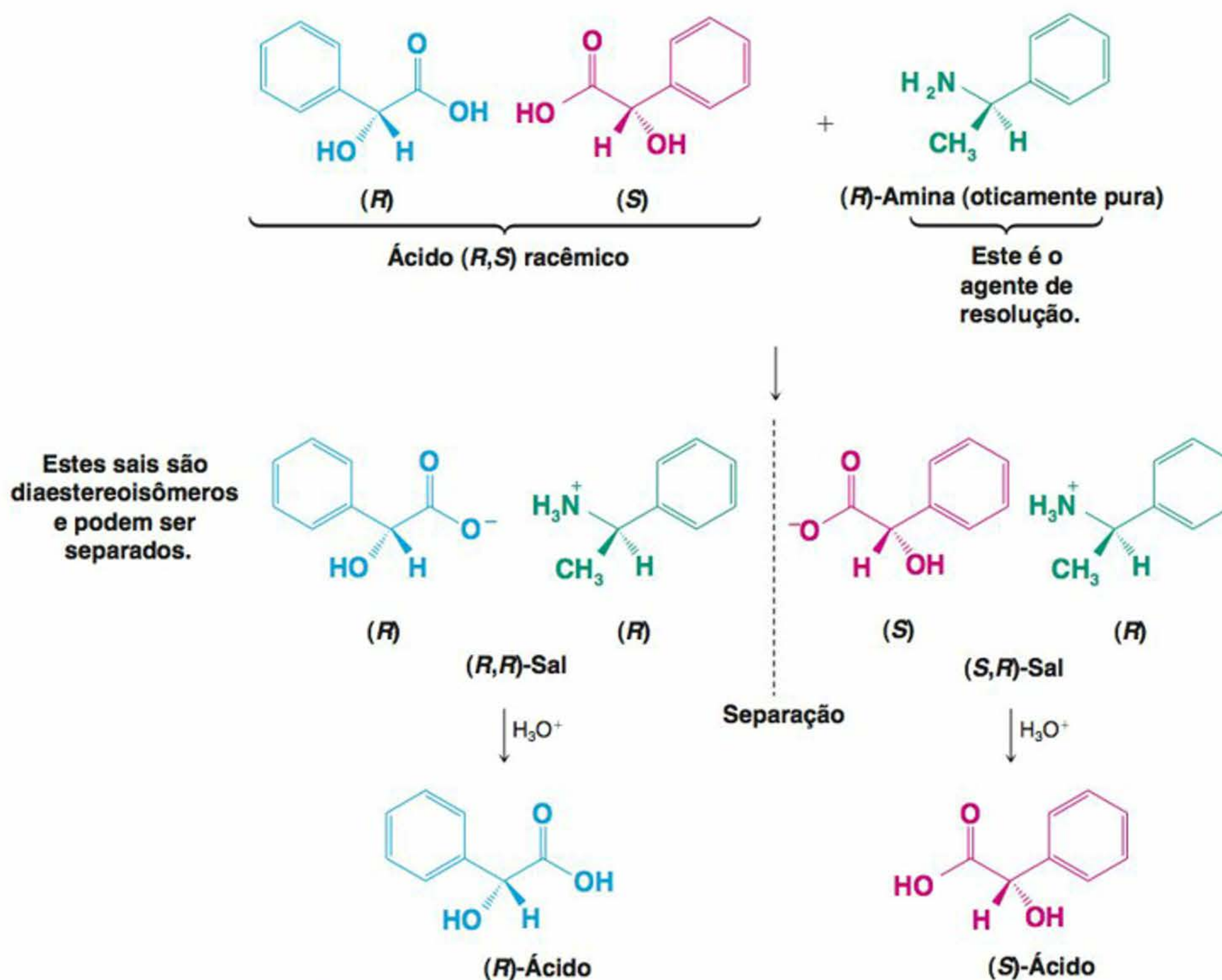
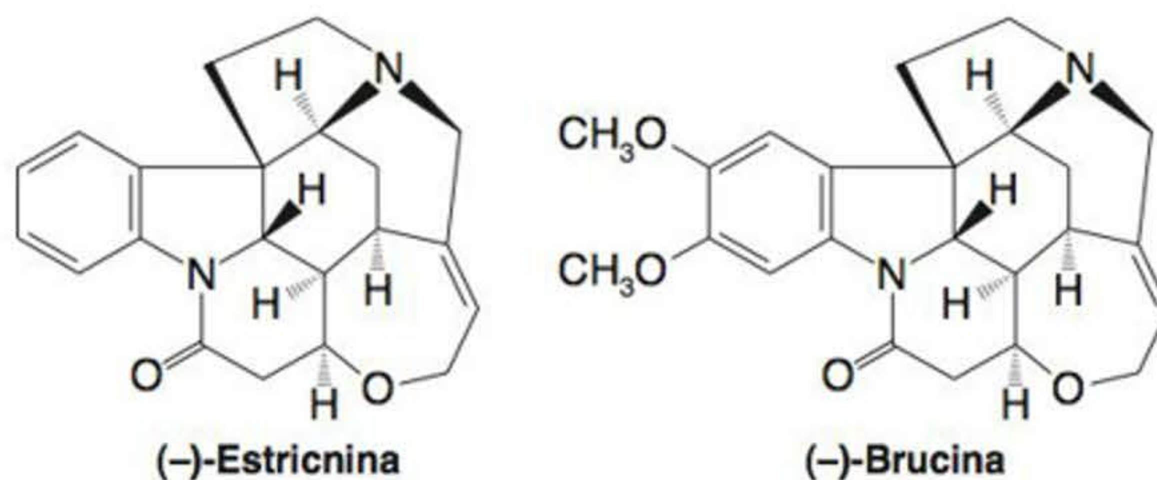
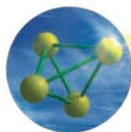


Figura 20.3 A resolução da forma racêmica de um ácido orgânico através da utilização de uma amina oticamente ativa. A acidificação dos sais diaestereoisoméricos separados leva à precipitação dos ácidos enantioméricos (supondo que eles sejam insolúveis em água) e deixa o agente de resolução na solução na forma de seu ácido conjugado.

Os enantiômeros puros empregados como agentes de resolução geralmente são facilmente disponíveis a partir de fontes naturais. Uma vez que a maior parte das moléculas orgânicas quirais encontradas nos organismos vivos é sintetizada através de reações catalisadas por enzimas, a maioria delas é enantiômeros puros. As aminas naturais oticamente ativas tais como a (–)-quinina (veja em "A Química de ... Aminas Biologicamente Importantes" mais adiante nesta seção), a (–)-estricnina e a (–)-brucina são comumente empregadas como agentes de resolução para ácidos racêmicos. Ácidos como (+)- ou (–)-tartárico (Seção 5.15A) são frequentemente utilizados para resolver bases racêmicas.

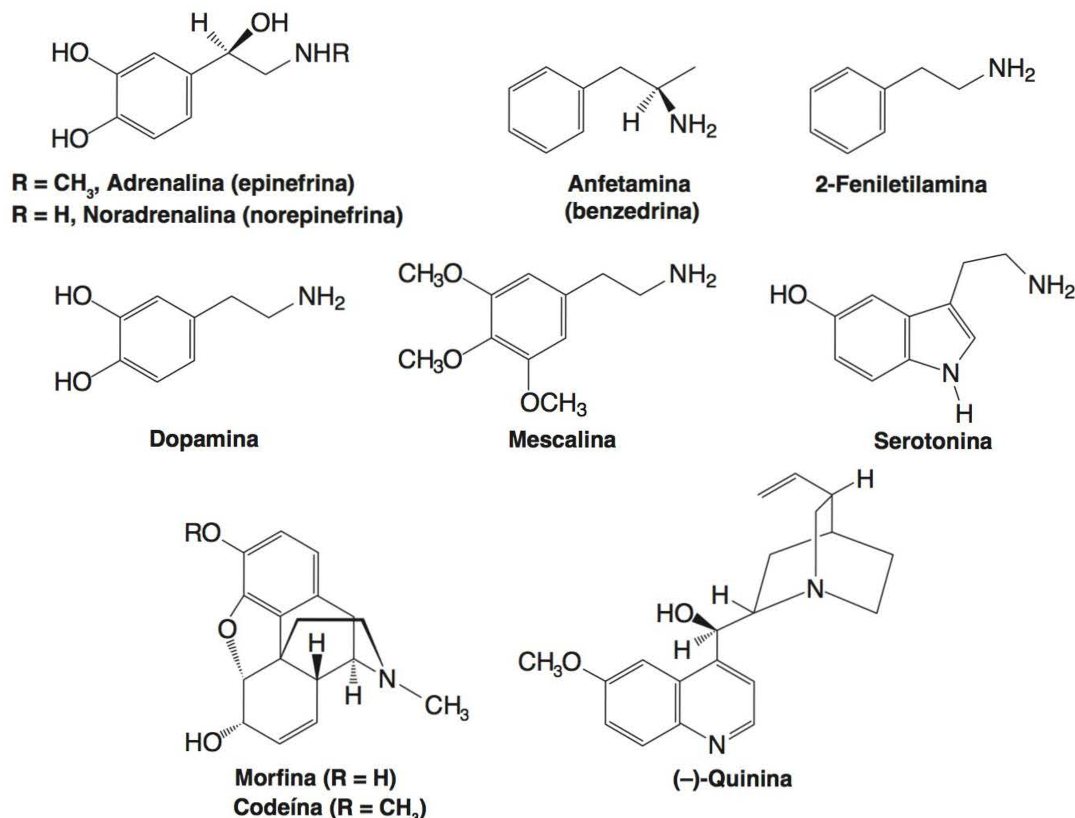




A QUÍMICA DE ...

Aminas Biologicamente Importantes

Um grande número de compostos de importância médica e biológica são aminas. A seguir apresentam-se alguns exemplos relevantes:



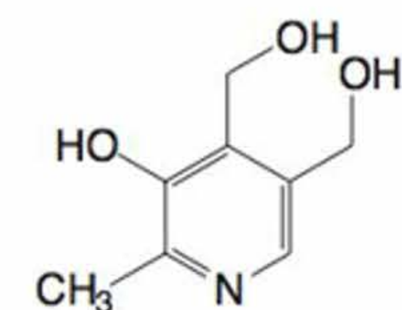
2-Feniletilaminas

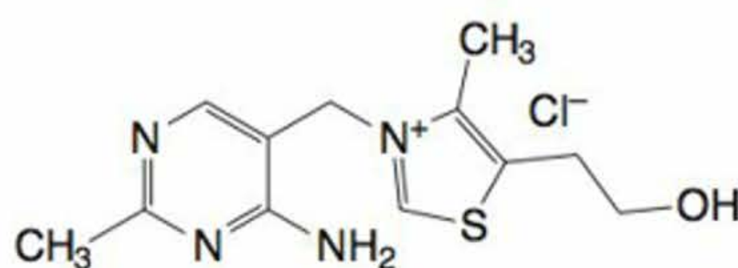
Muitos compostos derivados da feniletilamina têm poderosos efeitos fisiológicos e psicológicos. A adrenalina e a noradrenalina são dois hormônios excretados na medula da glândula adrenal. Liberada na corrente sanguínea quando um animal sente perigo, a adrenalina provoca um aumento na pressão sanguínea, uma elevação do batimento cardíaco e um alargamento das passagens dos pulmões. Todos esses efeitos preparam o animal para lutar ou fugir. A noradrenalina também provoca um aumento na pressão sanguínea, e ela está envolvida na transmissão dos impulsos da extremidade de uma fibra nervosa para a próxima. A dopamina e a serotonina são importantes neurotransmissores no cérebro. As anomalias no nível de dopamina no cérebro estão associadas a muitas desordens psiquiátricas, incluindo o mal de Parkinson. A dopamina tem um papel fundamental na regulação e no controle do movimento, da motivação e da percepção. A serotonina é um composto de particular interesse porque parece ser importante na manutenção da estabilidade dos processos mentais. Tem-se sugerido que a desordem mental chamada de esquizofrenia pode estar relacionada a anomalias no metabolismo da serotonina.

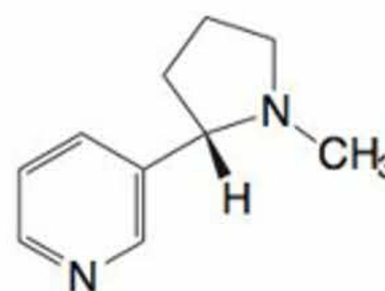
A anfetamina (um poderoso estimulante) e a mescalina (um alucinógeno) têm estruturas similares àquelas da serotonina, da adrenalina e da noradrenalina. Elas são todas derivadas da 2-feniletilamina. (Na serotonina o nitrogênio está ligado ao anel benzênico para criar um anel de cinco membros.) As similaridades estruturais desses compostos devem estar relacionadas com seus efeitos fisiológicos e psicológicos porque muitos outros compostos com propriedades similares também são derivados da 2-feniletilamina. Exemplos (não mostrados) são a N-metilanfetamina e o LSD (dietilamida do ácido lisérgico). Mesmo a morfina e a codeína, dois analgésicos poderosos, têm parte de suas estruturas baseada na 2-feniletilamina. [A morfina e a codeína são exemplos de compostos chamados de alcaloides (Tópico Especial F no site da LTC Editora). Tente localizar o sistema 2-feniletilamina em suas estruturas.]

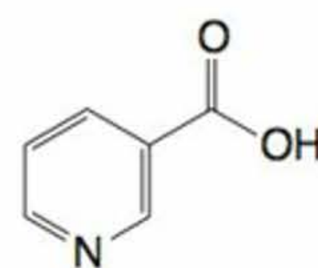
Vitaminas e Anti-histaminas

Algumas aminas são vitaminas. Elas incluem o ácido nicotínico e a nicotinamida, a piridoxina (vitamina B_6) e o cloreto de tiamina (vitamina B_1). A nicotina é um alcaloide tóxico encontrado no tabaco que instiga o vício de fumar. A histamina, outra amina tóxica, é encontrada ligada a proteínas em quase todos os tecidos do corpo. A liberação de histamina livre provoca os sintomas associados com reações alérgicas e com o resfriado comum. A clorfeniramina, um "anti-histamínico", é um ingrediente de muitos medicamentos contra resfriado vendidos sem receita médica.

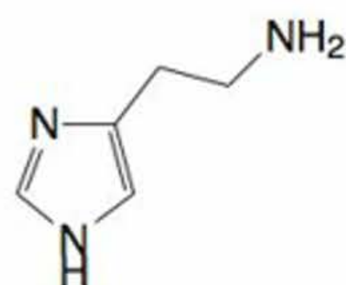


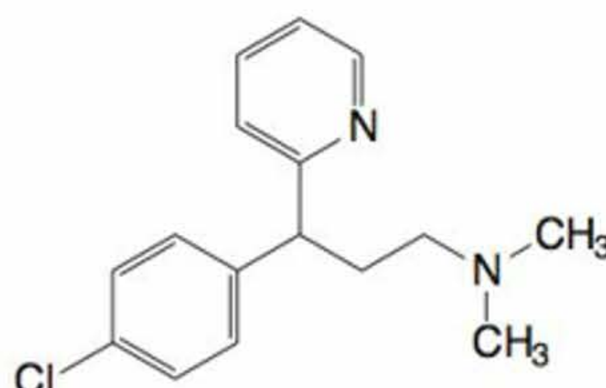


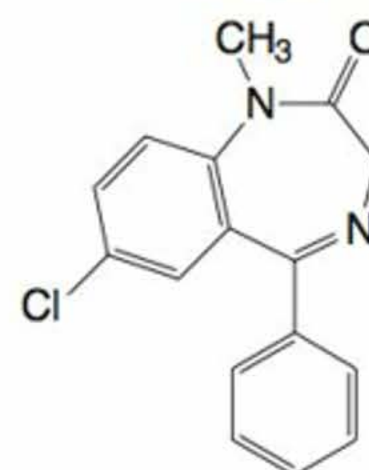




Piridoxina (vitamina B_6) **Cloreto de tiamina (vitamina B_1)** **Nicotina** **Ácido nicotínico (niacina)**

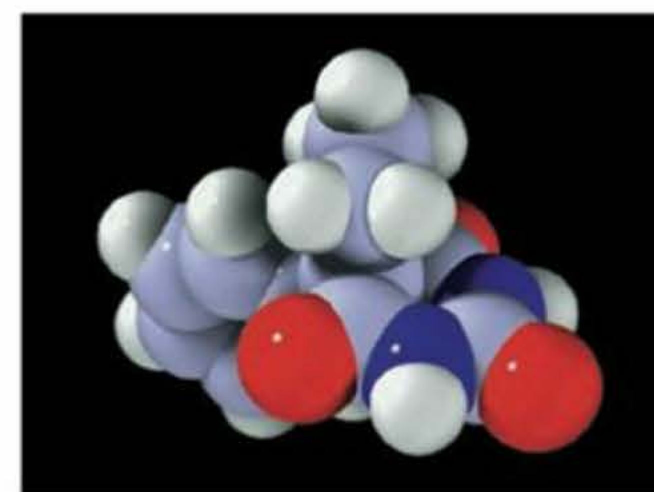


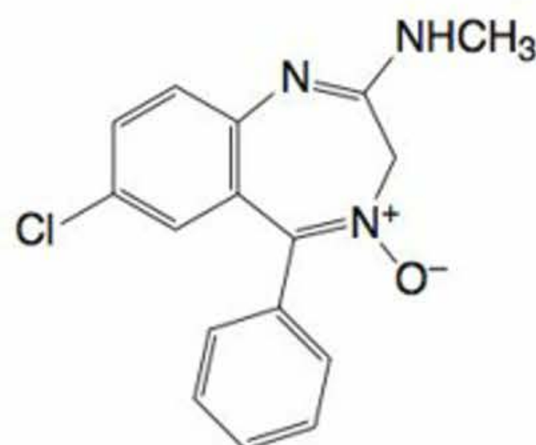


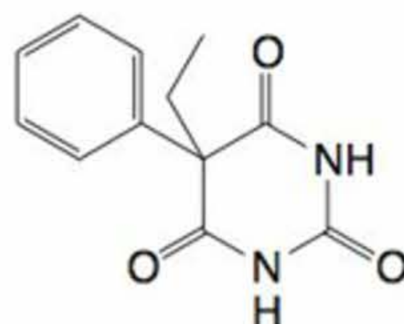


Histamina **Clorfeniramina** **Valium (diazepam)**

Tranquilizantes
O Valium (diazepam) é um tranquilizante muito receitado. O clordiazepóxido é um composto muito relacionado. O fenobarbital (veja também o modelo ao lado) é utilizado para controlar ataques epiléticos e como sedativo para insônia e alívio da ansiedade.

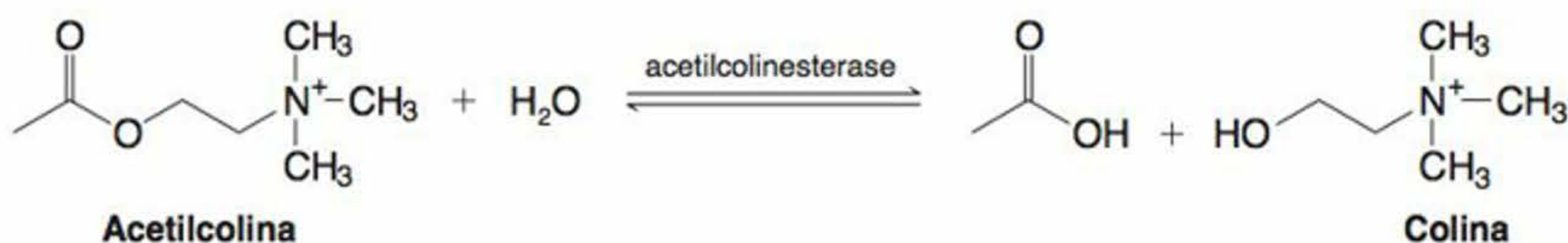

Fenobarbital.





Clordiazepóxido **Fenobarbital**

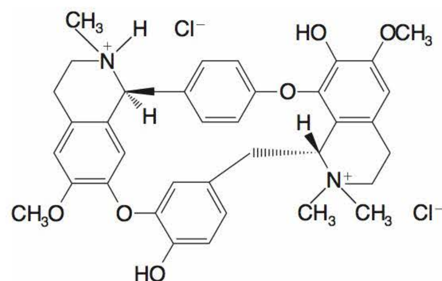
Neurotransmissores
As células nervosas interagem com outras células nervosas ou com músculos nas junções, ou lacunas, chamadas de sinapses. Os impulsos nervosos são transportados através das lacunas sinápticas por compostos químicos chamados de *neurotransmissores*. A acetilcolina (veja a reação a seguir) é um neurotransmissor importante nas sinapses neuromusculares chamadas de sinapses colinérgicas. A acetilcolina contém um grupo amônio quaternário. Sendo pequena e iônica, a acetilcolina é muito solúvel em água e possui elevadíssima capacidade de difusão, qualidades que combinam com seu papel de neurotransmissor. As moléculas de acetilcolina são liberadas pela membrana pré-sináptica no neurônio em grupos de aproximadamente 10^4 moléculas. Esse grupo de moléculas então se difunde através da lacuna sináptica.



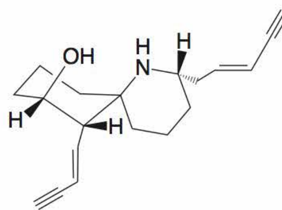
Acetilcolina **Colina**

Tendo transportado um impulso nervoso através da sinapse para o músculo onde ela desencadeia uma resposta elétrica, as moléculas de acetilcolina devem ser hidrolisadas (para colina) em poucos milissegundos para permitir a chegada do próximo impulso nervoso. Esta hidrólise é catalisada por uma enzima de eficiência quase perfeita chamada de *acetilcolinesterase*.

O receptor da acetilcolina na membrana pós-sináptica do músculo é alvo de algumas das neurotoxinas mais mortais, incluindo a *d*-tubocurarina e a histrionicotoxina, mostradas a seguir.



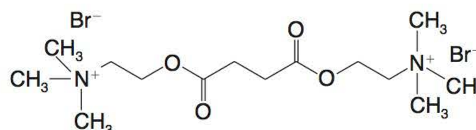
Cloreto de *d*-tubocurarina



Histrionicotoxina

Quando a *d*-tubocurarina se liga ao sítio receptor da acetilcolina, ela evita a abertura dos canais iônicos que despolarizam a membrana. Isso impede o impulso nervoso, resultando na paralisia.

Apesar de a *d*-tubocurarina e da histrionicotoxina serem venenos mortais, ambas têm utilidade em pesquisas. Por exemplo, experimentos na fisiologia respiratória que requerem ausência de padrões normais de respiração têm envolvido curare — induzindo paralisia respiratória temporária (e voluntária!) de um pesquisador. Enquanto o experimento está em curso, e até que os efeitos do curare sejam revertidos, o pesquisador é mantido vivo através de um respirador hospitalar. De maneira similar, a *d*-tubocurarina, bem como o brometo de succinilcolina, é utilizada como relaxante muscular durante algumas cirurgias.



Brometo de succinilcolina

20.4 *Preparação de Aminas*

Nesta seção abordaremos várias maneiras de sintetizar aminas. Algumas delas serão novas para você, enquanto outras são métodos que já estudamos anteriormente no contexto de grupos funcionais e reações relacionadas. Mais tarde, no Capítulo 24, você verá como alguns dos métodos apresentados aqui, bem como alguns outros para a síntese assimétrica, podem ser utilizados para sintetizar α-aminoácidos, os blocos de construção de peptídeos e proteínas.

20.4A Através de Reações de Substituição Nucleofílica

Alquilação de Amônia Os sais de aminas primárias podem ser preparados a partir da amônia e de haletos de alquila através de reações de substituição nucleofílica. O tratamento subsequente dos sais de amínio resultantes com uma base produz aminas primárias:



- Este método é de aplicação sintética muito limitada porque ocorrem alquilações múltiplas.

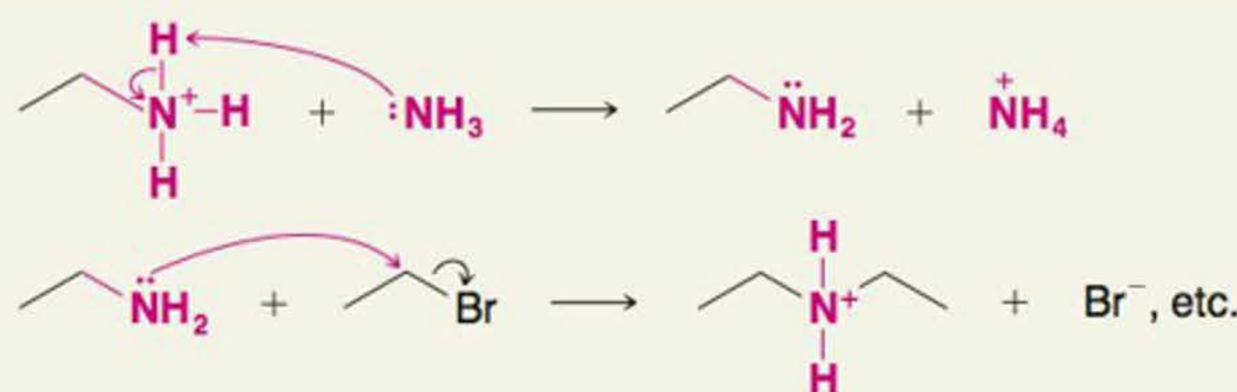
Por exemplo, quando o brometo de etila reage com a amônia, o brometo de etilamínio produzido inicialmente pode reagir com a amônia para formar etilamina. A etilamina pode, então, competir com a amônia e reagir com o brometo de etila produzindo o brometo de dietilamínio. Repetições das reações de alquilação e transferência de próton finalmente produzem aminas terciárias e até mesmo sais de amônio quaternário se o haleto de alquila estiver presente em excesso.



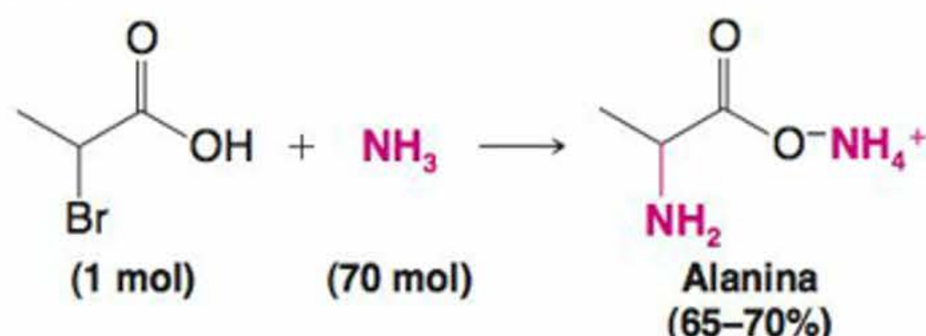
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Alquilação do NH_3

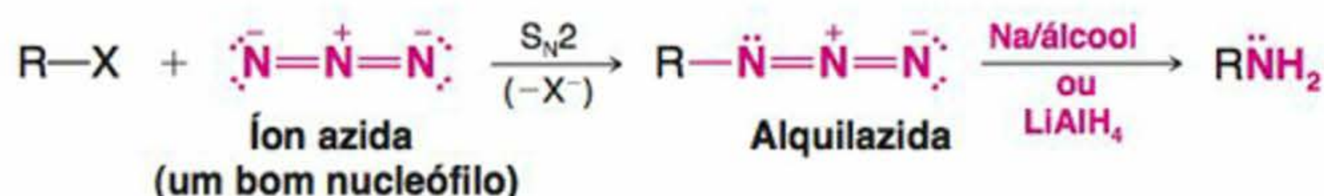




As alquilações múltiplas podem ser minimizadas utilizando-se um grande excesso de amônia. (Por quê?) Um exemplo desta técnica pode ser visto na síntese da alanina a partir do ácido 2-bromopropanoico:

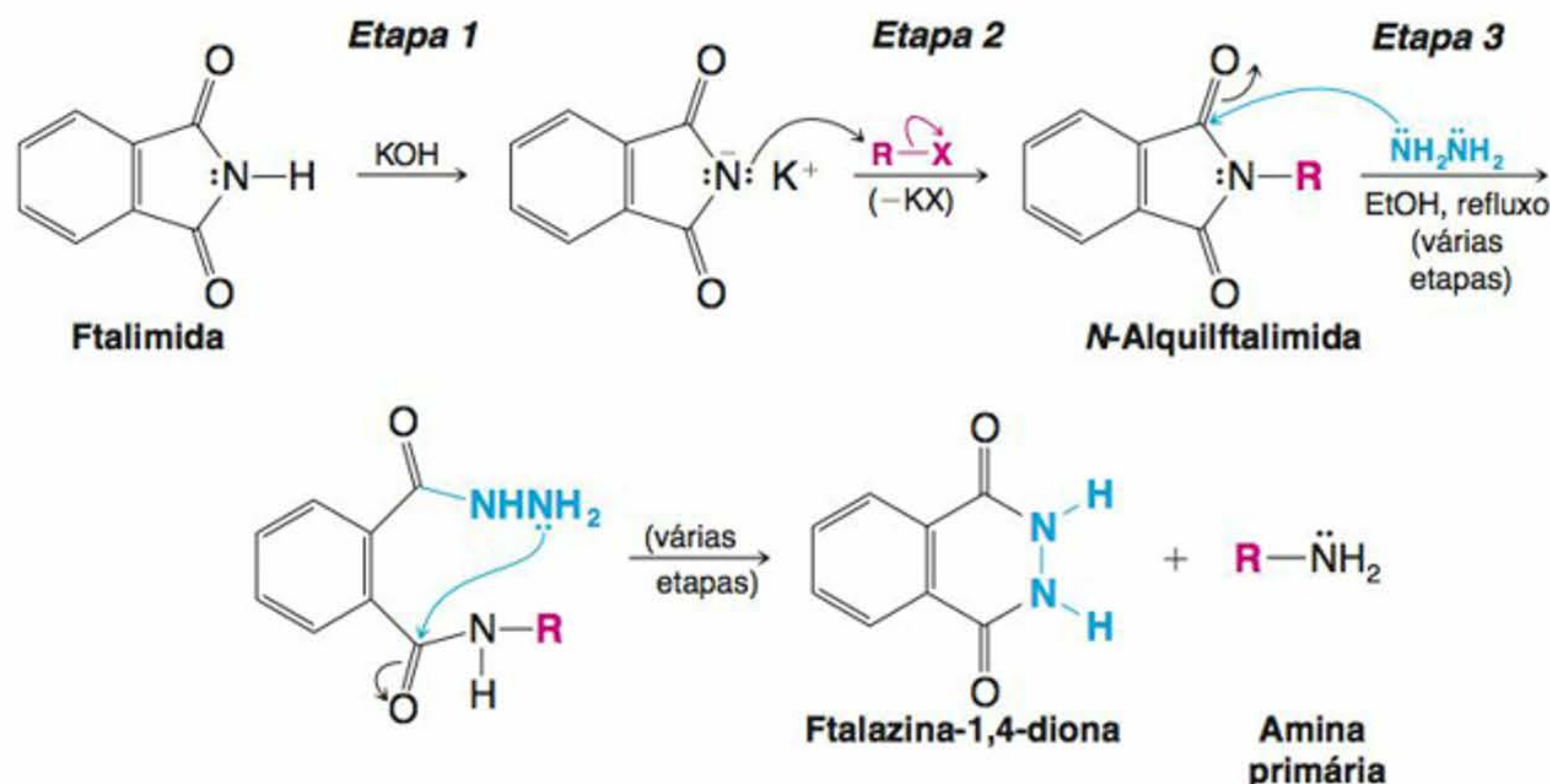


Alquilação do Íon Azida e Redução Um método muito melhor para a preparação de uma amina primária a partir de um haleto de alquila consiste em primeiramente converter o haleto de alquila em uma alquilazida (R—N_3) através de uma reação de substituição nucleofílica, e depois reduzir a azida a uma amina primária com sódio e álcool ou com hidreto de alumínio e lítio.



Uma palavra de precaução: as alquilazidas são explosivas e as alquilazidas de massa molecular baixa não devem ser isoladas, mas devem ser mantidas em solução. A azida de sódio é utilizada em *airbags* de automóveis.

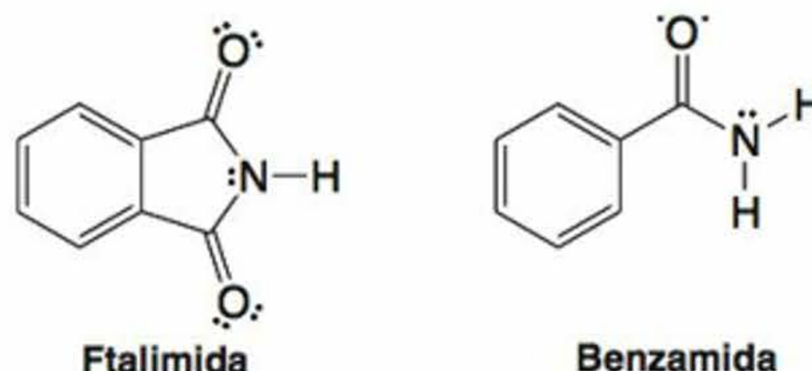
Síntese de Gabriel A ftalimida de potássio (veja a reação a seguir) também pode ser utilizada para preparar aminas primárias através de um método conhecido como síntese de Gabriel. Esta síntese também evita as complicações de alquilações múltiplas que ocorrem quando haletos de alquila são tratados com amônia:



A ftalimida é bastante ácida (pK_a = 9); ela pode ser convertida em ftalimida de potássio pelo hidróxido de potássio (etapa 1). O ânion ftalimida é um nucleófilo forte e (na etapa 2) ele reage com um haleto de alquila através de um mecanismo S_N2 produzindo uma

N-alquilftalimida. Neste ponto, a *N*-alquilftalimida pode ser hidrolisada com solução aquosa de ácido ou base, mas a hidrólise é normalmente difícil. Geralmente é mais conveniente tratar a *N*-alquilftalimida com hidrazina (NH_2NH_2) em etanol em refluxo (etapa 3) para obter uma amina primária e a ftalazina-1,4-diona.

Problema de Revisão 20.3 **(a)** Escreva estruturas de ressonância para o ânion ftalimida que expliquem a acidez da ftalimida. **(b)** Você esperaria que a ftalimida seja mais ou menos ácida do que a benzamida? Por quê? **(c)** Na etapa 3 de nossa reação várias etapas foram omitidas. Proponha mecanismos razoáveis para essas etapas.

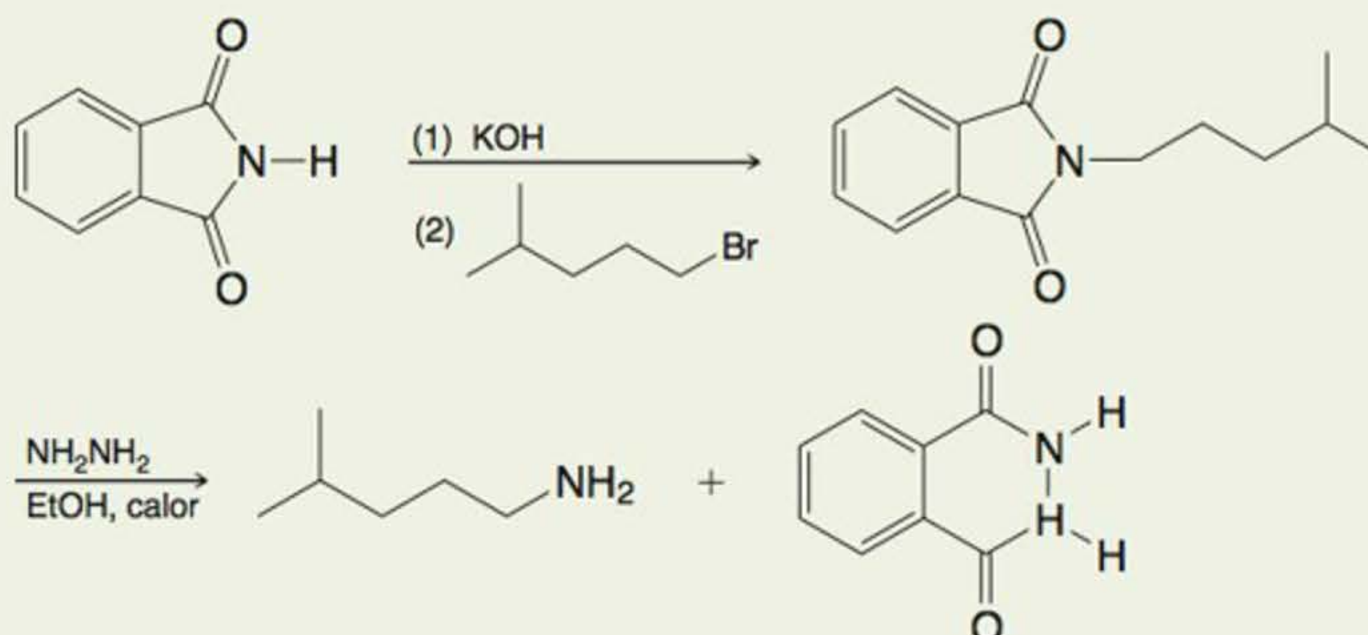


As sínteses de aminas utilizando a síntese de Gabriel são, como poderíamos esperar, restritas ao uso de haletos de metila, haletos de alquila primários e haletos de alquila secundários. A utilização de haletos terciários leva quase que exclusivamente a eliminações.

Problema Resolvido 20.1

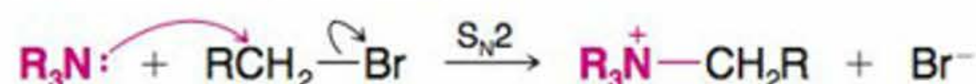
Esboce uma síntese da 4-metilpentanamina por meio da síntese de Gabriel.

RESPOSTA



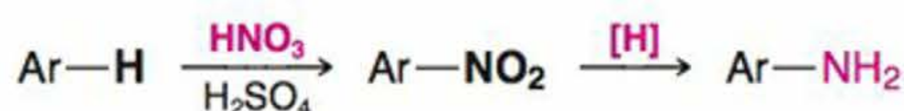
Problema de Revisão 20.4 Esboce uma obtenção da benzilamina por meio da síntese de Gabriel.

Alquilação de Aminas Terciárias As alquilações múltiplas não são um problema quando aminas terciárias são alquiladas com haletos de metila ou haletos primários. Reações como a seguinte ocorrem em bom rendimento:



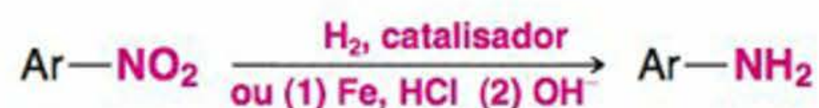
20.4B Preparação de Aminas Aromáticas através da Redução de Nitrocompostos

O método mais amplamente utilizado para a preparação de aminas aromáticas envolve a nitração do anel e subsequente redução do grupo nitro a um grupo amino:

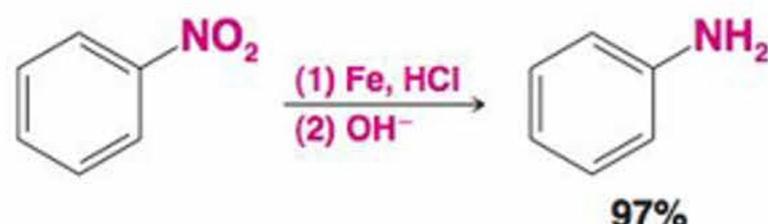


Estudamos a nitração do anel no Capítulo 15, e vimos então que ela é aplicável a uma variedade de compostos aromáticos. A redução do grupo nitro também pode ser realizada de várias maneiras. Os métodos mais frequentemente utilizados empregam a hidrogenação catalítica ou o tratamento do nitrocomposto com ácido e ferro. Zinco, estanho ou um sal de metal como o $SnCl_2$ também podem ser utilizados. Ao todo, esta é uma redução de $6e^-$.

Reação Geral

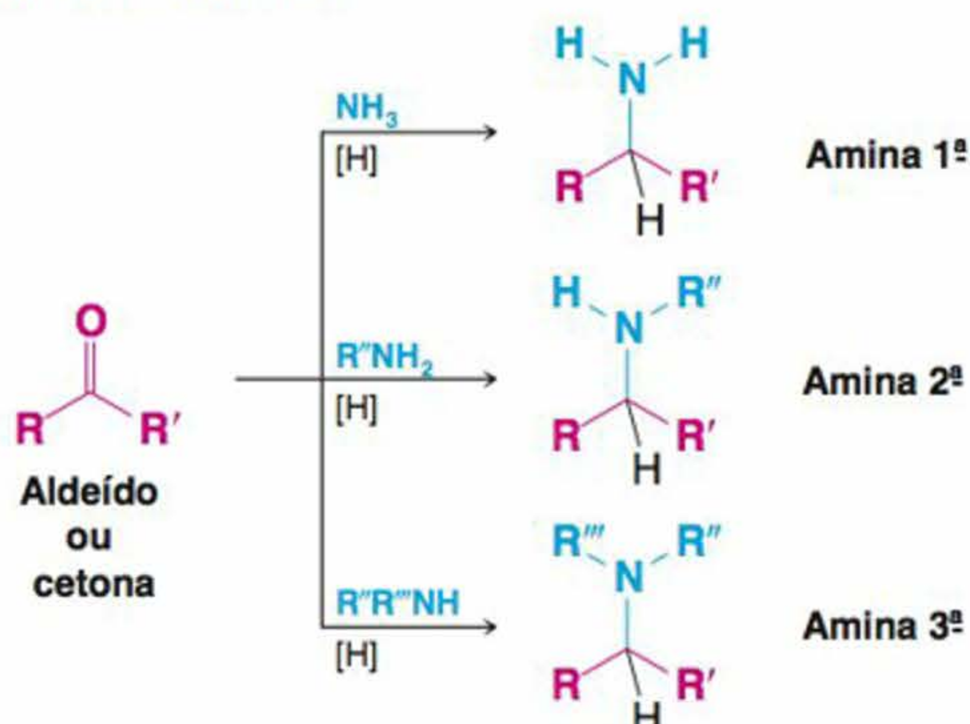


Exemplo Específico



20.4C Preparação de Aminas Primárias, Secundárias e Terciárias através da Aminação Redutora

Aldeídos e cetonas podem ser convertidos a aminas através de redução catalítica ou química na presença de amônia ou de uma amina. As aminas primárias, secundárias e terciárias podem ser preparadas dessa maneira:

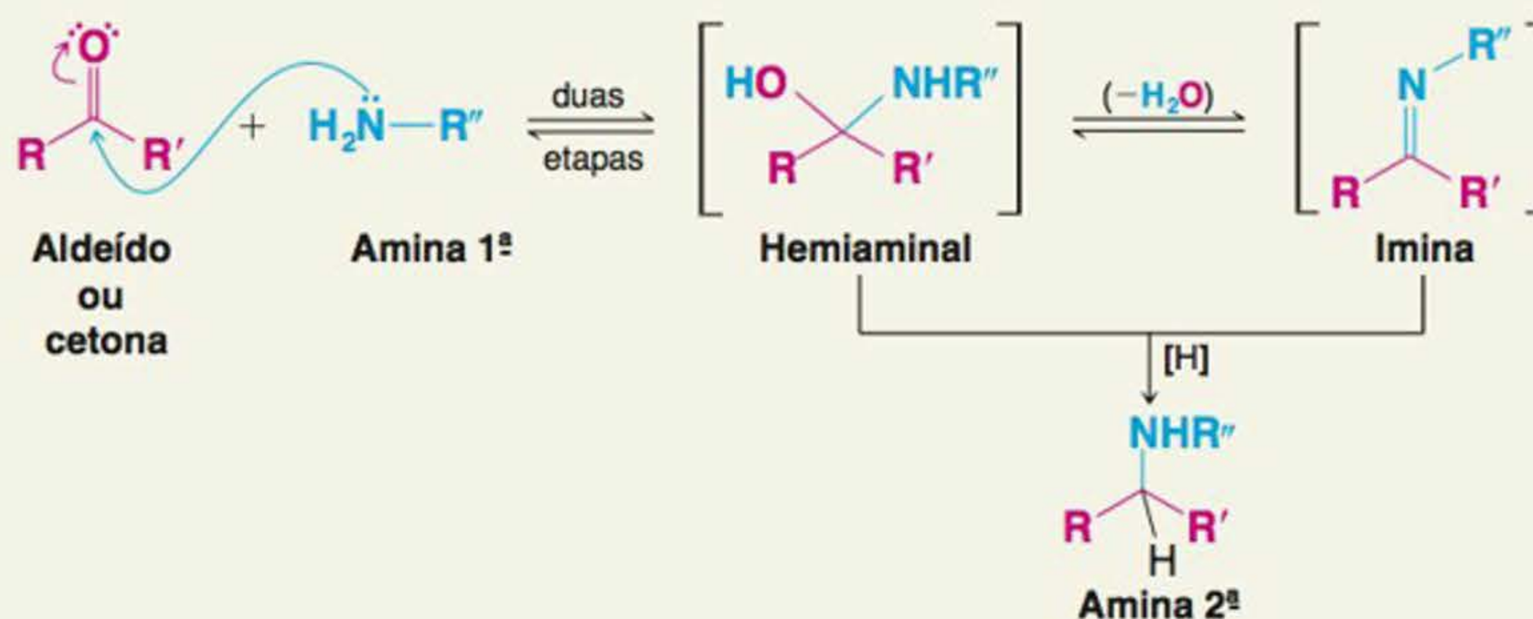


Este processo, chamado de **aminação redutora** do aldeído ou cetona (ou *alquilação redutora da amina*), parece ocorrer através do mecanismo geral visto a seguir (ilustrado para uma amina primária):

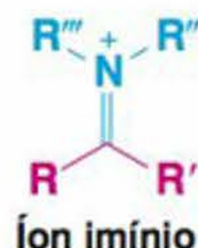


UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Aminação Redutora

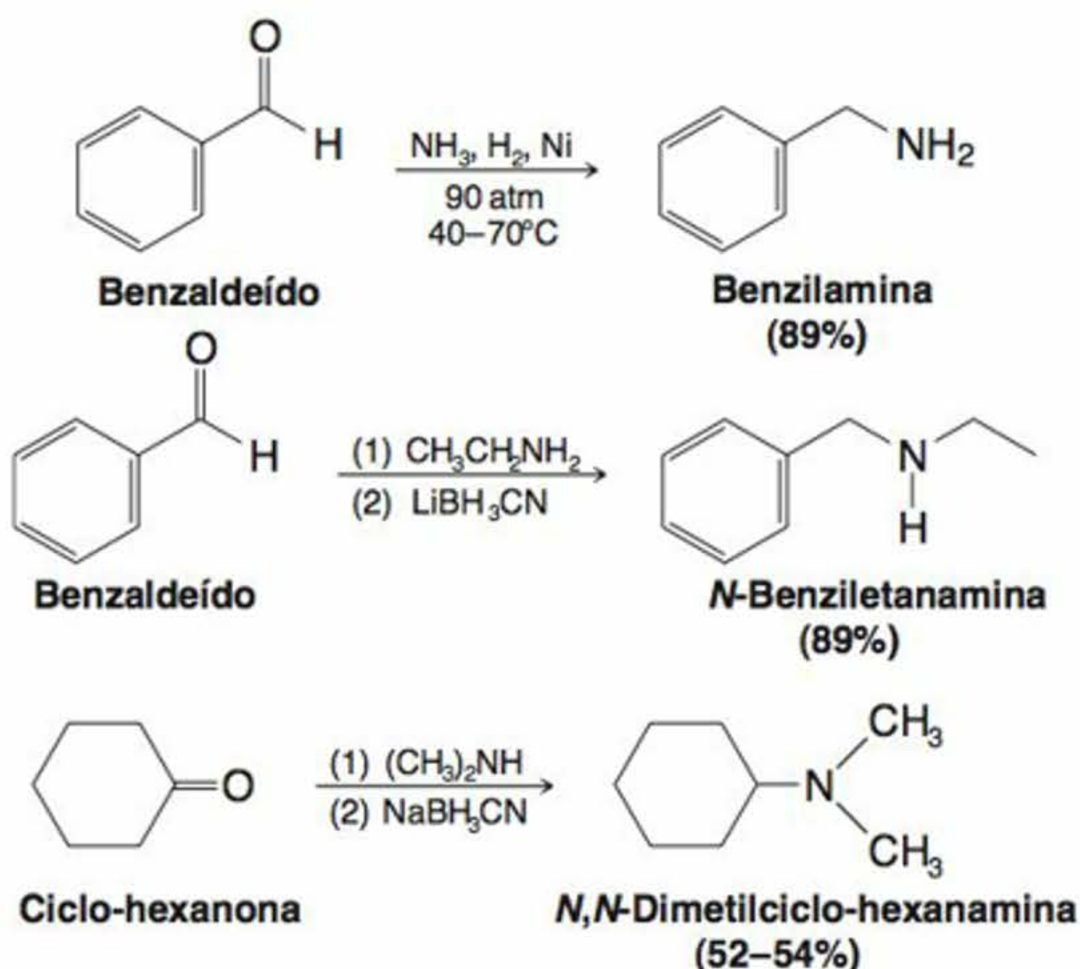


Quando se emprega a amônia ou uma amina primária, existem dois caminhos possíveis para o produto: via um aminoálcool, que é similar a um hemiacetal, e é chamado de *hemiaminal*, ou via uma imina (Seção 16.8A). Quando se empregam aminas secundárias, não é possível a formação de uma imina, por isso o caminho é através do hemiaminal ou através de um íon imínio:



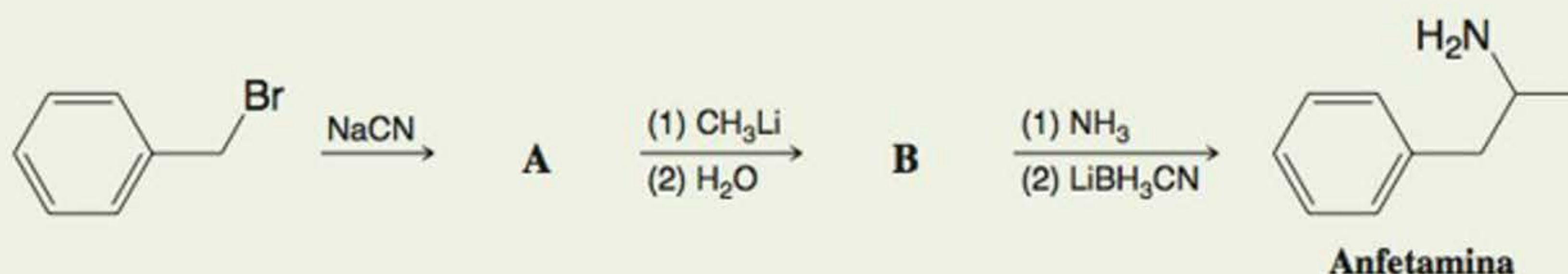
Íon imínio

Os agentes redutores empregados incluem o hidrogênio e um catalisador (como o níquel) ou $NaBH_3CN$ ou $LiBH_3CN$ (cianoboroidreto de sódio ou de lítio). Os dois últimos agentes redutores são similares ao $NaBH_4$, e são especialmente eficientes nas aminações redutoras. Seguem-se três exemplos específicos de aminação redutora:

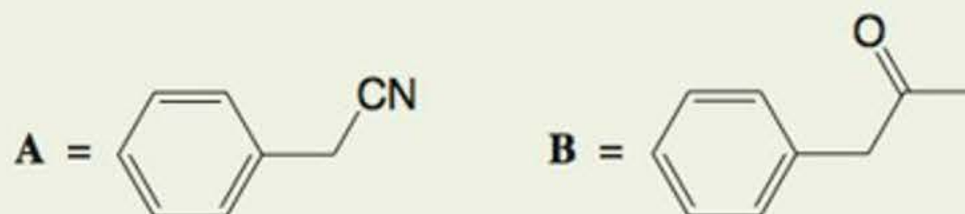


Problema Resolvido 20.2

É mostrado a seguir a síntese do estimulante anfetamina. Indique os intermediários **A** e **B**.

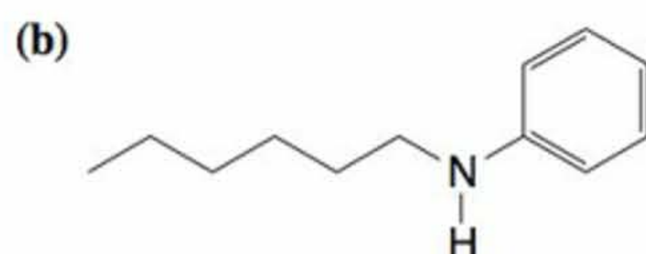


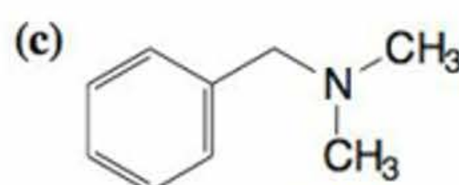
RESPOSTA



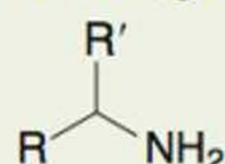
Problema de Revisão 20.5 Mostre como você pode preparar cada uma das seguintes aminas através da aminação redutora:

(a) 

(b) 

(c) 

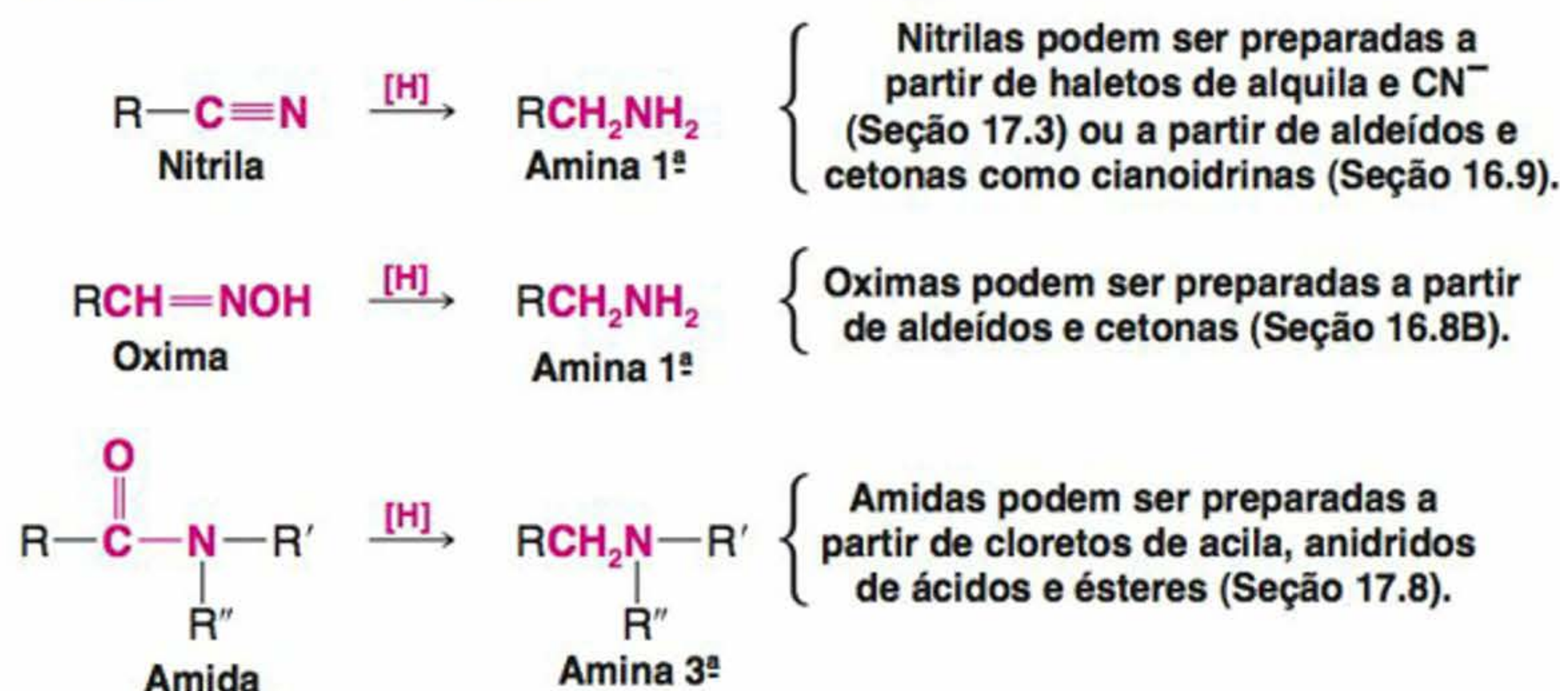
Problema Resolvido 20.3

A aminação redutora de uma cetona é quase sempre um método melhor para a preparação de aminas do tipo  do que o tratamento de um haleto de alquila com amônia. Explique por que isso é verdade.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA Considere a estrutura do haleto de alquila necessário para a síntese. A reação de um haleto de alquila secundário com amônio seria inevitavelmente acompanhada por uma quantidade considerável eliminação, reduzindo o rendimento da amina secundária. Podem também ocorrer *N*-alquilações múltiplas.

20.4D Preparação de Aminas Primárias, Secundárias ou Terciárias através da Redução de Nitrilas, Oximas e Amidas

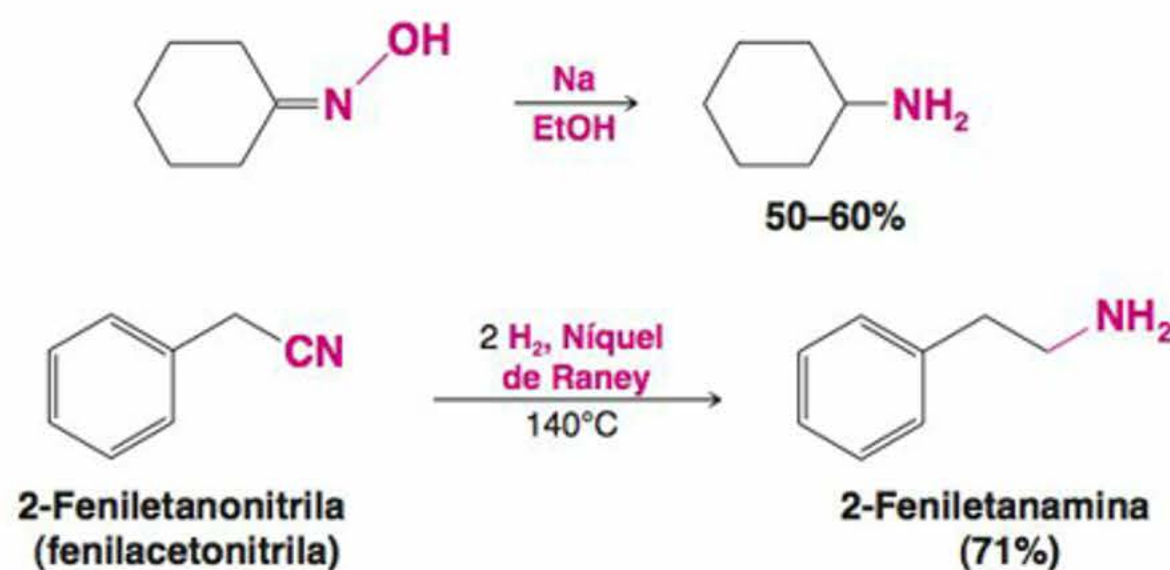
Nitrilas, oximas e amidas podem ser reduzidas a aminas. A redução de uma nitrila ou de uma oxima produz uma amina primária; a redução de uma amida pode produzir uma amina primária, secundária ou terciária:

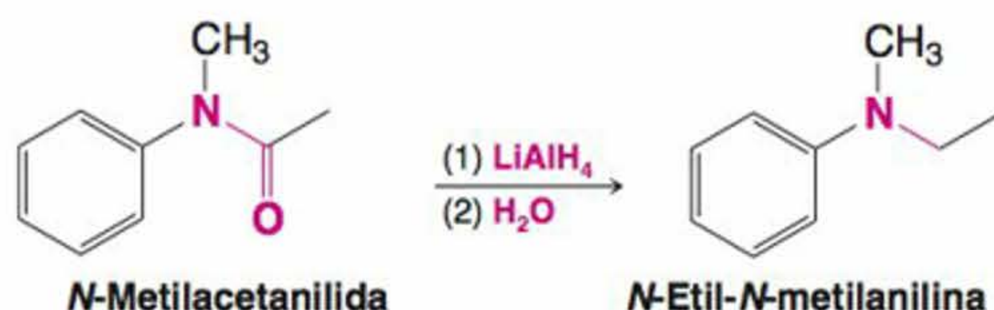


(No último exemplo, se R′ = H e R″ = H, o produto é uma amina primária; se apenas R′ = H, o produto é uma amina secundária.)

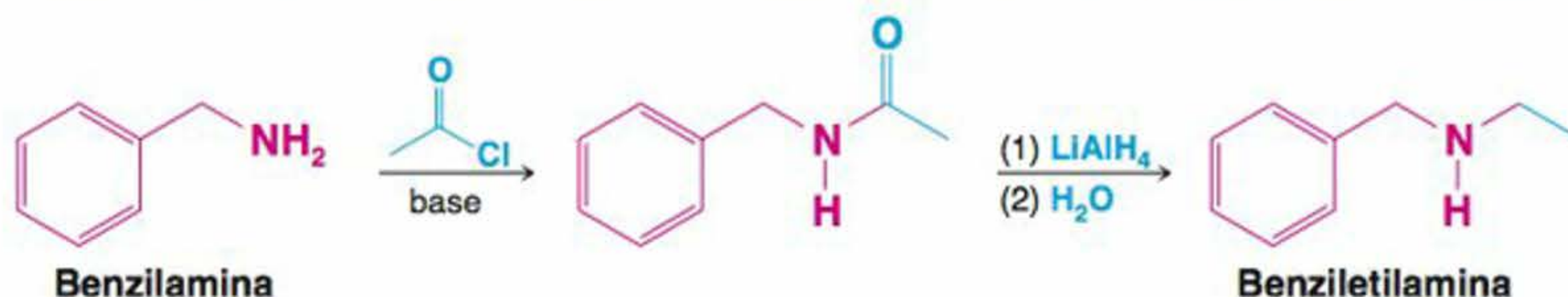
Todas estas reduções podem ser realizadas com hidrogênio e um catalisador ou com $LiAlH_4$. As oximas também são convenientemente reduzidas com sódio em etanol.

Seguem-se alguns exemplos específicos:





A redução de uma amida é a última etapa em um procedimento útil para a **monoalquilação de uma amina**. O processo começa com a *acilação* da amina utilizando-se um cloreto de acila ou um anidrido ácido; a amida é então reduzida com hidreto de lítio e alumínio. Por exemplo,



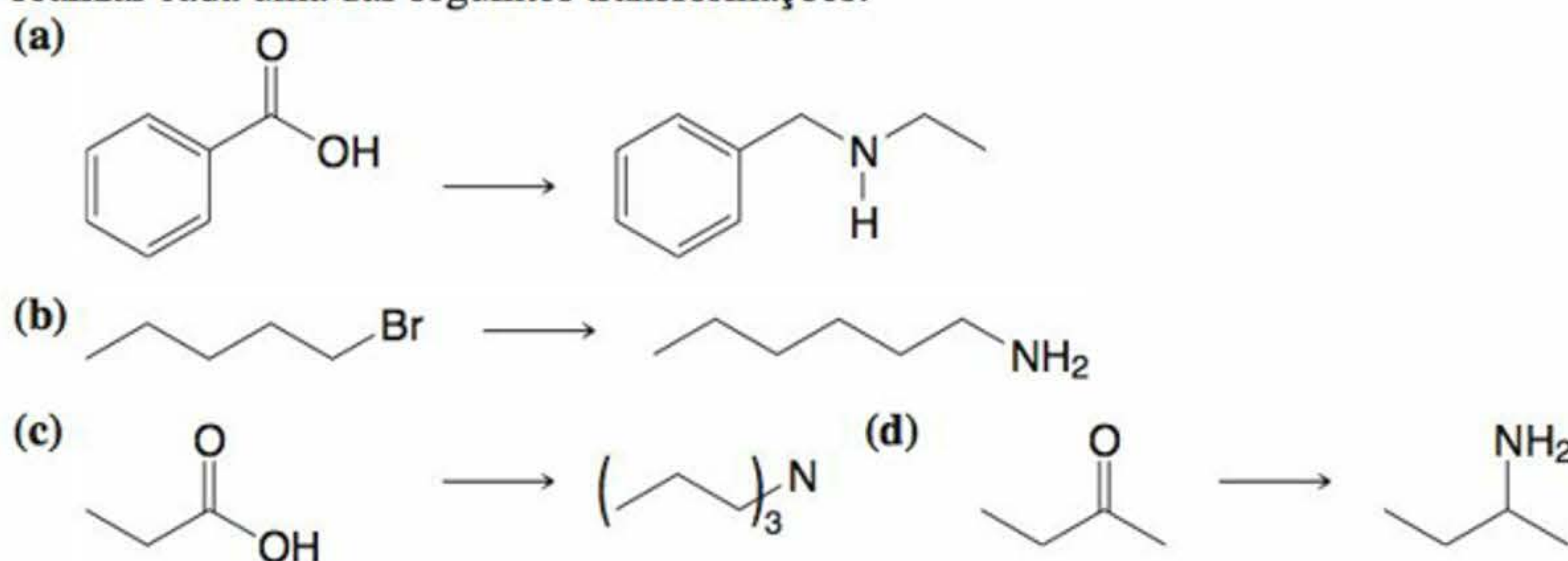
Problema Resolvido 20.4

Mostre como você sintetizaria a 2-propanamina a partir de um composto de três átomos de carbono que pode ser uma cetona, um aldeído, uma nitrila ou uma amida.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA Começamos reconhecendo que a 2-propanamina possui um grupo amino primário ligado a um carbono secundário. Uma nitrila ou uma amida com três átomos de carbono não pode levar a essa unidade estrutural. Uma oxima pode conduzir à estrutura desejada, e devemos começar com uma cetona de três átomos de carbono e não com um aldeído. Portanto, escolhemos a propanona como nosso material de partida, a convertemos em uma oxima, e então reduzimos a oxima a amina.

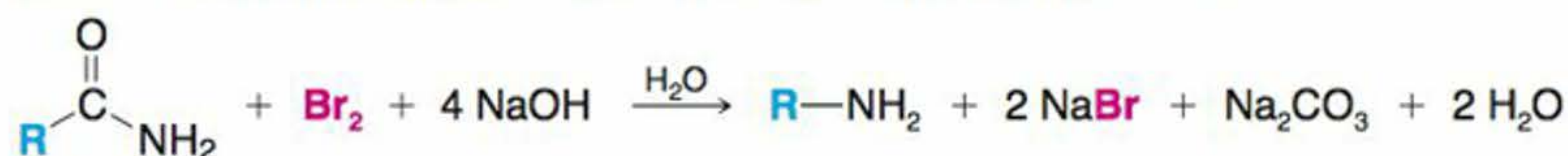
Problema de Revisão 20.6

Mostre como você utilizaria a redução de uma amida, de uma oxima ou de uma nitrila para realizar cada uma das seguintes transformações:



20.4E Preparação de Aminas Primárias através dos Rearranjos de Hofmann e de Curtius

Rearranjo de Hofmann As amidas sem substituintes no nitrogênio reagem com solução de bromo ou de cloro em hidróxido de sódio para produzir aminas através de uma reação *conhecida como rearranjo de Hofmann ou degradação de Hofmann*:



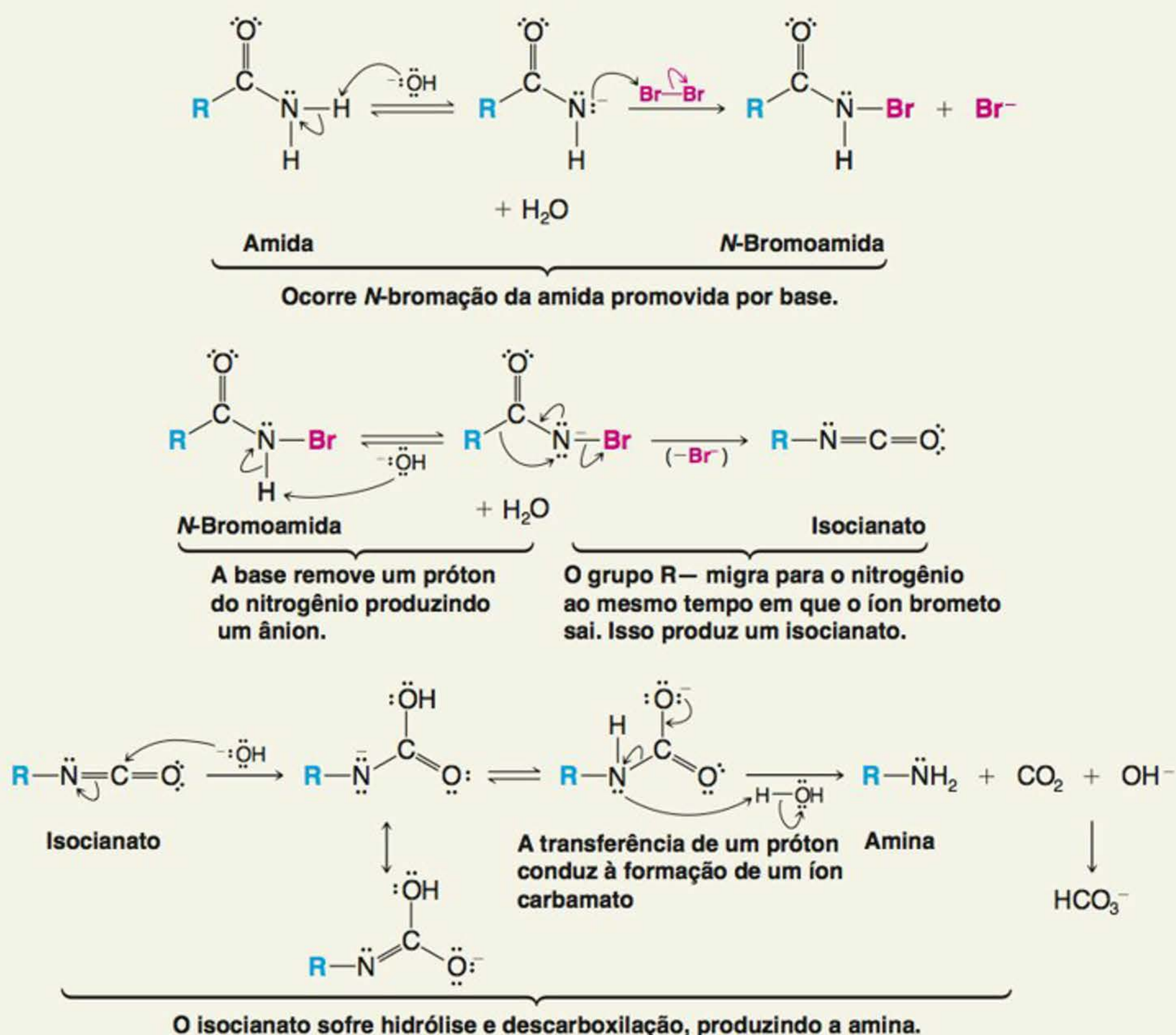
A partir dessa equação podemos ver que o átomo de carbono da carbonila da amida é perdido (como CO_3^{2-}) e que o grupo R da amida se liga ao nitrogênio da amina. As aminas primárias preparadas dessa maneira não são contaminadas por aminas secundárias e terciárias.

O mecanismo dessa interessante reação é mostrado no esquema visto a seguir. Nas primeiras duas etapas, a amida sofre uma bromação promovida por base, de uma maneira análoga à halogenação de uma cetona promovida por base que estudamos na Seção 18.3B. (O grupo acila da amida, retirador de elétrons, torna os hidrogênios do grupo NH_2 muito mais ácidos do que aqueles de uma amina.) A *N*-bromoamida reage, então, com o íon hidróxido para produzir um ânion, o qual se rearranja espontaneamente com a perda de um íon brometo para produzir um isocianato (Seção 17.9A). No rearranjo, o grupo R— migra com os seus elétrons do carbono acila para o átomo de nitrogênio ao mesmo tempo em que o íon brometo sai. O isocianato que se forma na mistura é rapidamente hidrolisado pela base aquosa formando um íon carbamato, o qual sofre descarboxilação espontânea, resultando na formação da amina.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

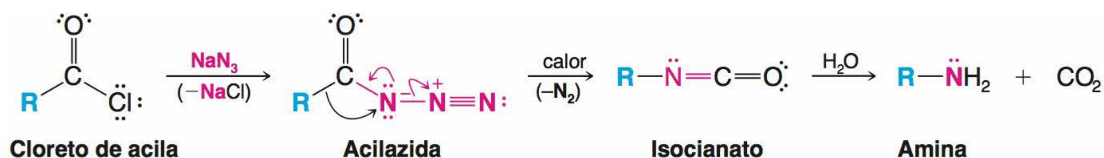
O Rearranjo de Hofmann



Um exame das duas primeiras etapas desse mecanismo mostra que, inicialmente, dois átomos de hidrogênio devem estar presentes no nitrogênio da amida para que a reação ocorra. Por essa razão o rearranjo de Hofmann é limitado a amidas do tipo $RCONH_2$.

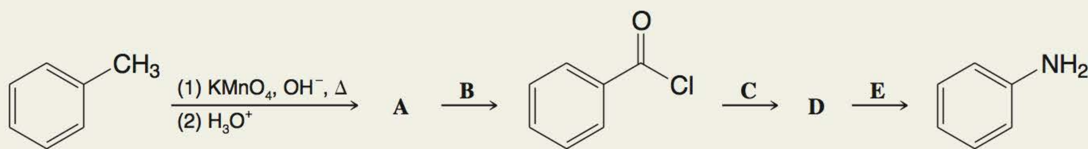
Estudos do rearranjo de Hofmann de amidas oticamente ativas nas quais o centro de quiralidade está diretamente ligado ao grupo carbonila mostraram que essa reação ocorre com *retenção de configuração*. Assim, o grupo R migra para o nitrogênio com os seus elétrons, *mas sem inversão*.

Rearranjo de Curtius O *rearranjo de Curtius* é um rearranjo que ocorre com acilazidas. Ele lembra o rearranjo de Hofmann no qual um grupo R— migra do carbono acila para o átomo de nitrogênio à medida que o grupo de saída deixa a molécula. Neste caso, o grupo de saída é o N_2 (o melhor de todos os grupos de saída possíveis, uma vez que ele é altamente estável, virtualmente não tem basicidade e, sendo um gás, é facilmente removido do meio). As acilazidas são facilmente preparadas por meio de reação entre cloretos de acila e azida de sódio. O aquecimento da acilazida inicia o rearranjo; em seguida, a adição de água leva à hidrólise e à descarboxilação do isocianato:



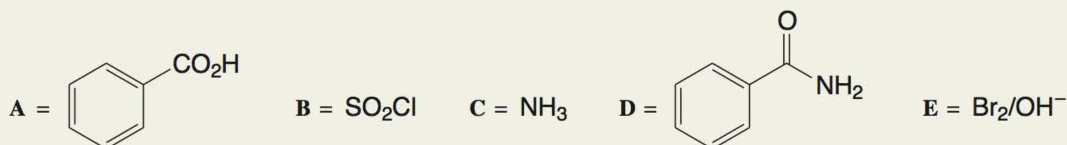
Problema Resolvido 20.5

A sequência de reações a seguir mostra como um grupo metila de um anel benzênico pode ser substituído por um grupo amino. Forneça os reagentes e intermediários que faltam.



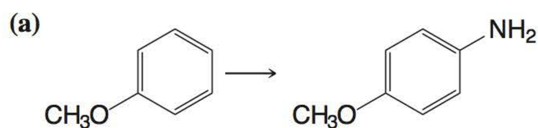
ESTRATÉGIA E RESPOSTA

O tratamento de **A** com **B** resulta em um cloreto de acila. Portanto, **A** deve ser um ácido carboxílico, conclusão essa consistente com as condições oxidantes que levam à formação de **A** a partir do metilbenzeno (tolueno). **B** tem que ser um reagente que pode levar a um cloreto de acila. Cloreto de tionila ou PCl_5 seriam reagentes adequados. Numa visão geral, **C, D** e **E** envolvem a introdução do átomo de nitrogênio e a perda do carbono da carbonila. Essa sequência é consistente com a preparação de uma amida seguida por um rearranjo de Hofmann.

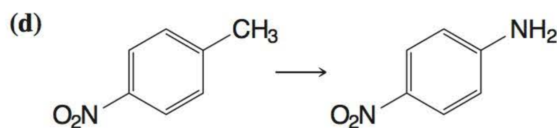


Problema de Revisão 20.7 Utilizando um método diferente para cada item, mas tendo o cuidado, em cada caso, de selecionar um bom método, mostre como cada uma das seguintes transformações poderiam ser realizadas:

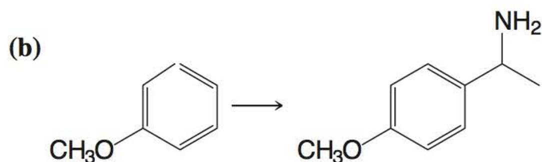
(a)



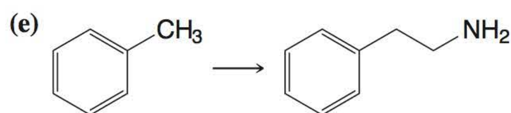
(d)



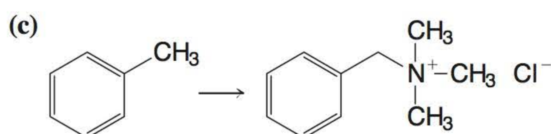
(b)



(e)



(c)

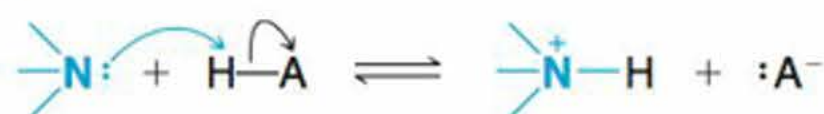


20.5 Reações de Aminas

Encontramos uma diversidade de reações importantes de aminas em seções anteriores. Na Seção 20.3 vimos reações nas quais as aminas primárias, secundárias e terciárias atuam *como bases*. Na Seção 20.4 vimos suas reações como *nucleófilos* em *reações de alquilação*, e no Capítulo 17, como *nucleófilos* em *reações de acilação*. No Capítulo 15, vimos que um grupo amino em um anel aromático atua como um *grupo ativador* poderoso e como um *diretor orto–para*.

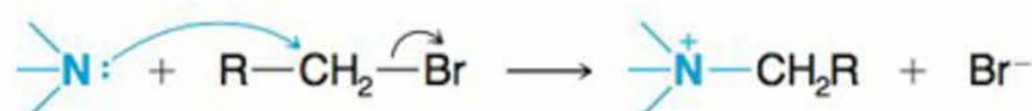
A característica das aminas que está por trás de todas essas reações e que forma a base para o nosso entendimento da maior parte da química das aminas, é a capacidade do nitrogênio em compartilhar um par de elétrons:

Reações Ácido–Base



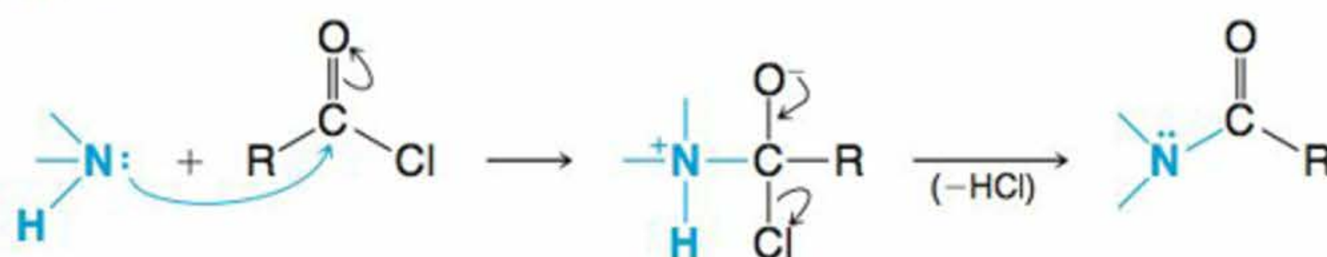
Uma amina atuando como uma base

Alquilação



Uma amina atuando como um nucleófilo em uma reação de alquilação

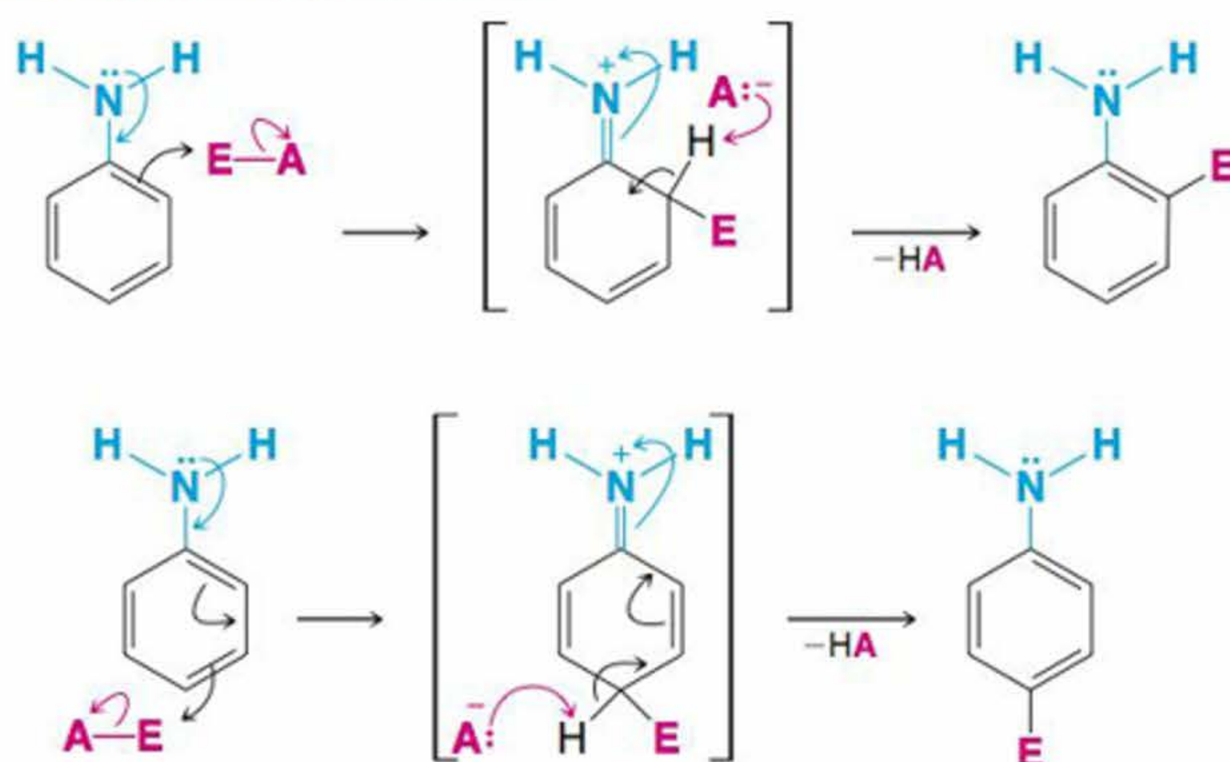
Acilação



Uma amina atuando como um nucleófilo em uma reação de acilação

Nos exemplos anteriores, a amina atua como um nucleófilo doando o seu par de elétrons para um reagente eletrofílico. No exemplo a seguir, as contribuições de ressonância envolvendo o par de elétrons do nitrogênio tornam os átomos de *carbono* nucleofílicos:

Substituição Aromática Eletrofílica



O grupo amino atuando como um grupo ativador e como um diretor orto–para na substituição aromática eletrofílica

---

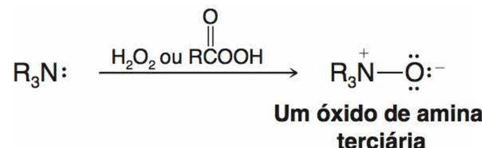
Problema de Revisão 20.8

Faça uma revisão da química das aminas, abordada nas seções anteriores, e forneça um exemplo específico de cada uma das reações ilustradas anteriormente.

20.5A Oxidação de Aminas

As aminas alifáticas primárias e secundárias estão sujeitas à oxidação, apesar de, na maioria das circunstâncias, não serem obtidos produtos de interesse. Em geral, ocorrem reações paralelas complicadas, levando à formação de misturas complexas.

As aminas terciárias podem ser oxidadas de forma direta a óxidos de aminas terciárias. Esta transformação pode ser realizada utilizando-se peróxido de hidrogênio ou um peroxiácido:

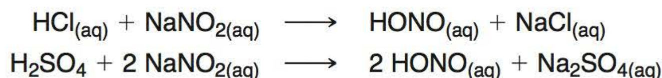


Os óxidos de amina terciária sofrem uma reação de eliminação útil que será abordada na Seção 20.12B.

As arilaminas são muito facilmente oxidadas por uma variedade de reagentes, incluindo o oxigênio atmosférico. A oxidação não está restrita ao grupo amino, ela também ocorre no anel. (O grupo amino, por meio de sua capacidade em doar elétrons, torna o anel rico em elétrons e, portanto, especialmente suscetível à oxidação.) A oxidação de outros grupos funcionais em um anel aromático geralmente não pode ser realizada quando um grupo amino está presente no anel porque a oxidação do anel ocorre primeiro.

20.6 *Reações de Aminas com Ácido Nitroso*

O ácido nitroso (HONO) é um ácido fraco e instável. Ele é sempre preparado *in situ*, geralmente através do tratamento de nitrito de sódio ($NaNO_2$) com uma solução aquosa de um ácido forte:



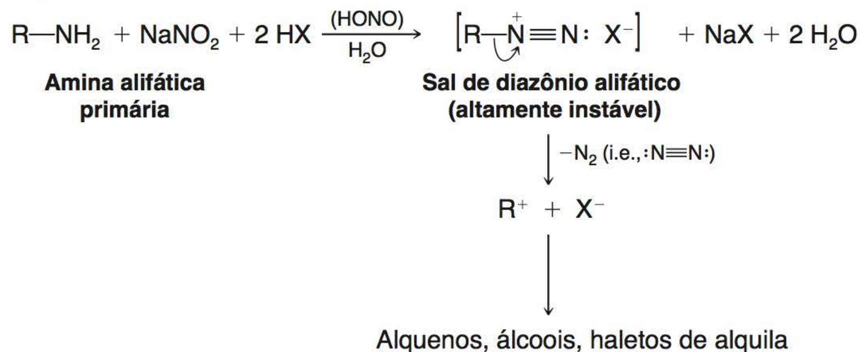
$$HCl_{(aq)} + NaNO_{2(aq)} \longrightarrow HONO_{(aq)} + NaCl_{(aq)}$$
$$H_2SO_4 + 2\ NaNO_{2(aq)} \longrightarrow 2\ HONO_{(aq)} + Na_2SO_{4(aq)}$$

O ácido nitroso reage com todas as classes de aminas. Os produtos que obtemos dessas reações dependem se a amina é primária, secundária ou terciária, e se a amina é alifática ou aromática.

20.6A Reações de Aminas Alifáticas Primárias com Ácido Nitroso

As aminas alifáticas primárias reagem com ácido nitroso através de uma reação chamada de *diazotação* produzindo **sais de diazônio** alifáticos altamente instáveis. Mesmo a baixas temperaturas, os sais de diazônio *alifáticos* decompõem-se espontaneamente através da perda de nitrogênio formando carbocátions. Os carbocátions se decompõem produzindo misturas de alquenos, álcoois e haletos de alquila através da remoção de um próton, reação com H_2O e reação com X^-:

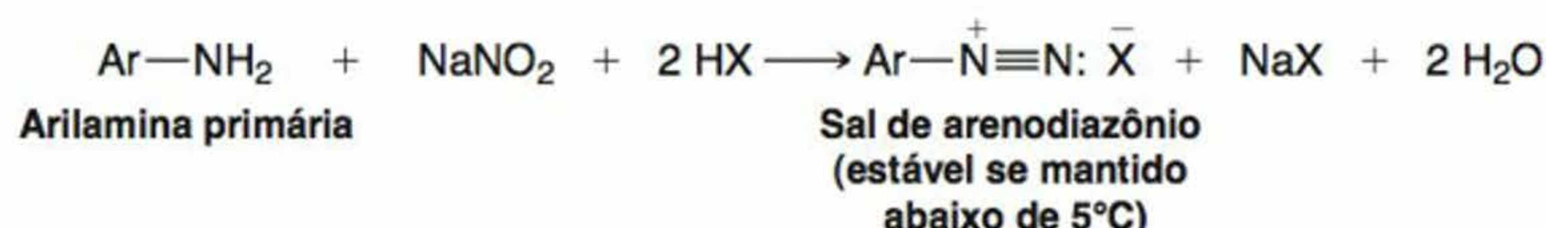
Reação Geral



As diazotações de aminas alifáticas primárias têm pequena importância em sínteses porque elas produzem uma mistura muito complexa de produtos. Entretanto, as diazotações de aminas alifáticas primárias são utilizadas em alguns procedimentos analíticos porque a liberação de nitrogênio é quantitativa. Elas também podem ser utilizadas para gerar e, assim, estudar o comportamento de carbocátions em água, ácido acético e outros solventes.

20.6B Reações de Arilaminas Primárias com Ácido Nitroso

A reação mais importante de aminas com ácido nitroso é, de longe, a reação de arilaminas primárias. Veremos o porquê disso na Seção 20.7. As arilaminas primárias reagem com ácido nitroso produzindo sais de arenodiazônio. Apesar de os sais de arenodiazônio serem instáveis, eles ainda assim são bem mais estáveis do que os sais de diazônio alifáticos; eles não se decompõem a uma velocidade considerável em solução quando a temperatura da mistura reacional é mantida abaixo de 5°C:



Dica Útil

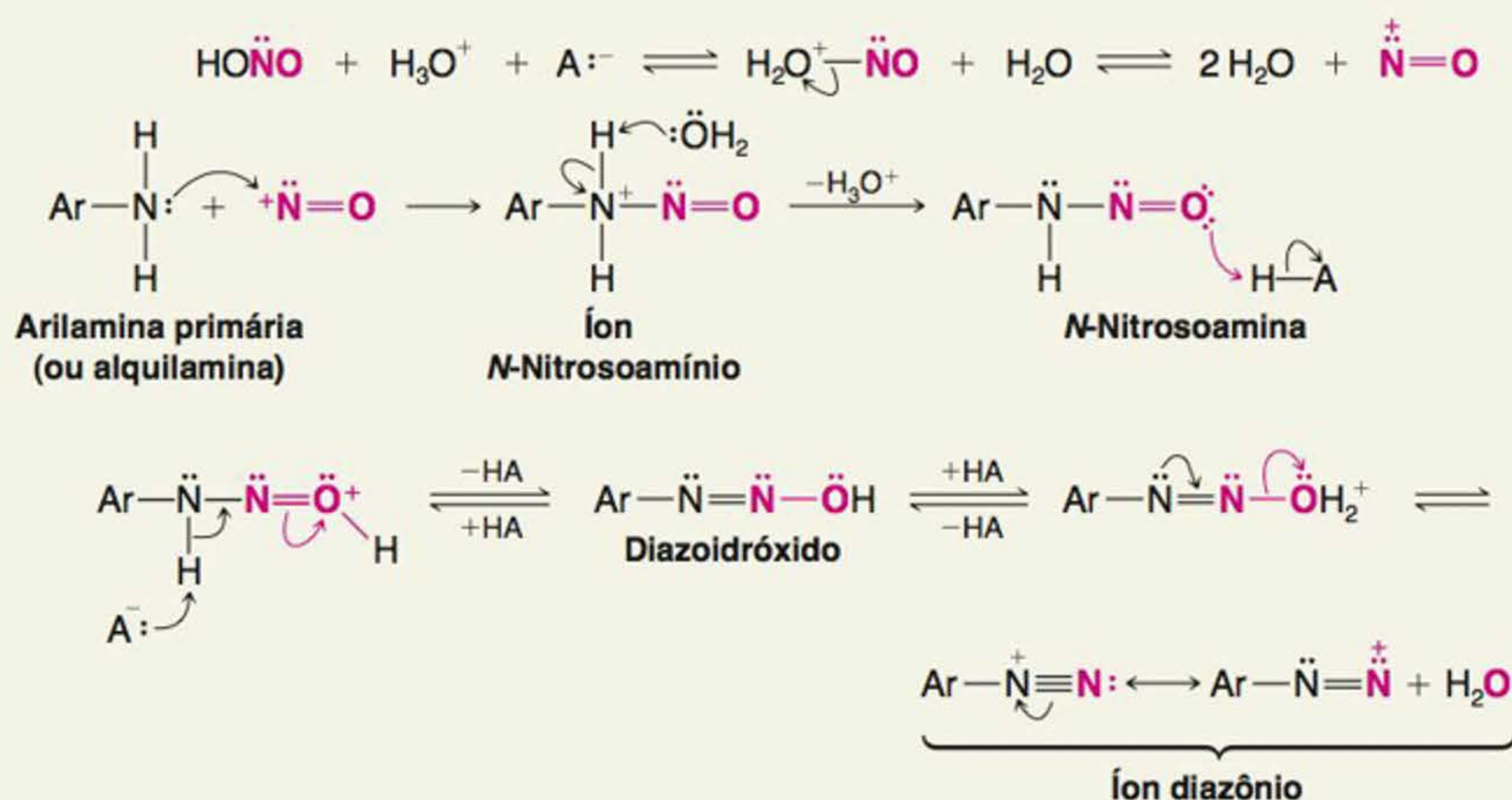
As arilaminas primárias podem ser convertidas a haletos de arila, nitrilas e fenóis via íons arildiazônio (Seção 20.7).

A diazotação de uma amina primária ocorre através de uma série de etapas. Na presença de ácido forte, o ácido nitroso se dissocia para produzir íons ^{+}NO. Esses íons reagem então com o nitrogênio da amina para formar um íon *N*-nitrosoamínio como um intermediário instável. Este intermediário perde em seguida um próton formando uma *N*-nitrosoamina, que, por sua vez, sofre tautomerização a um diazoidróxido, reação similar à tautomerização ceto-enólica. Por fim, na presença de ácido, o diazoidróxido perde água para formar o íon diazônio.

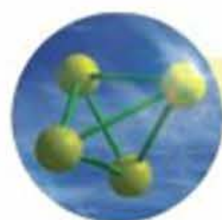


UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Diazotação



As reações de diazotação de arilaminas primárias têm considerável importância sintética, uma vez que o grupo diazônio, $—\overset{+}{N}{\equiv}N:$ de ser substituído por uma variedade de outros grupos funcionais. Examinaremos estas reações na Seção 20.7.



A QUÍMICA DE ...

N-Nitrosaminas

Cientistas temem que *N*-nitrosaminas, agentes cancerígenos muito poderosos, possam estar presentes em muitos alimentos, especialmente em carnes cozidas que foram tratadas com nitrito de sódio.

O nitrito de sódio é adicionado a muitas carnes (por exemplo, bacon, presunto, salsichão, salsicha e carnes enlatadas) para inibir o crescimento da bactéria *Clostridium botulinum* (que produz a toxina do botulismo) e para evitar que as carnes vermelhas tornem-se marrons. (O envenenamento alimentar pela toxina do botulismo é frequentemente fatal.) Na presença de ácido e sob a influência do aquecimento, o nitrito de sódio reage com aminas sempre presentes na carne produzindo *N*-nitrosaminas. Demonstrou-se, por exemplo, que o bacon cozido contém *N*-nitrosodimetilamina e *N*-nitrosopirrolidina.

Existe também uma preocupação de que os nitritos dos alimentos possam produzir nitrosaminas quando eles reagem com aminas na presença do ácido encontrado no estômago. Em 1976, a FDA (agência de fiscalização de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos) reduziu a quantidade permitida de nitrito em carnes defumadas de 200 partes por milhão (ppm) para 50–125 ppm. Os nitritos (e nitratos que podem ser convertidos a nitritos por bactérias) também são encontrados naturalmente em muitos alimentos.

Sabe-se que a fumaça do cigarro contém *N*-nitrosodimetilamina. Alguém que fuma um maço de cigarros por dia inala em torno de 0,8 μg de *N*-nitrosodimetilamina, e demonstrou-se que a fumaça que sai do cigarro contém ainda mais.

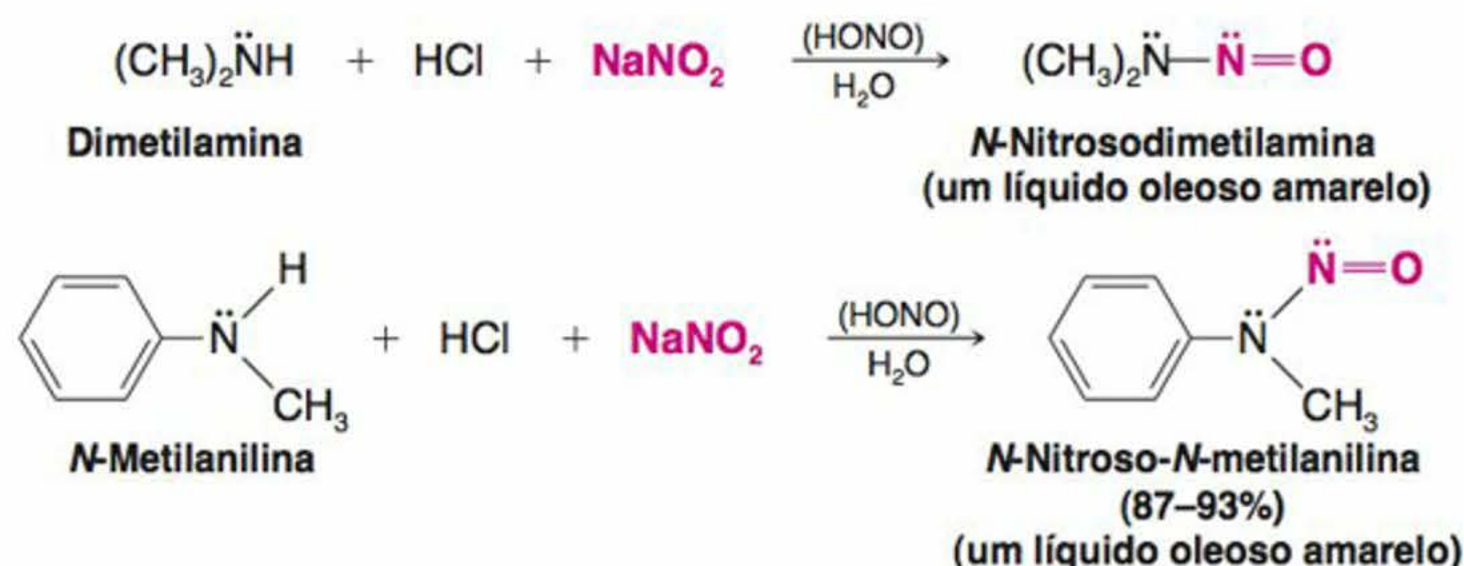


Um alimento preservado com nitrito de sódio.

20.6C Reações de Aminas Secundárias com Ácido Nitroso

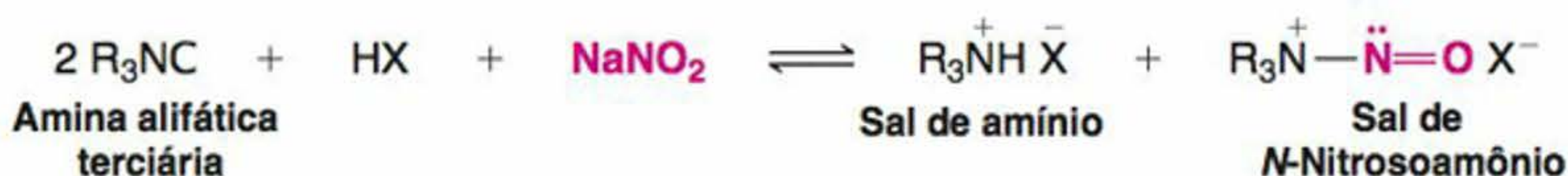
As aminas secundárias — tanto arila quanto alquila — reagem com ácido nitroso para produzir as ***N*-nitrosaminas**, as quais geralmente se separam da mistura reacional como líquidos oleosos amarelos:

Exemplos Específicos



20.6D Reações de Aminas Terciárias com Ácido Nitroso

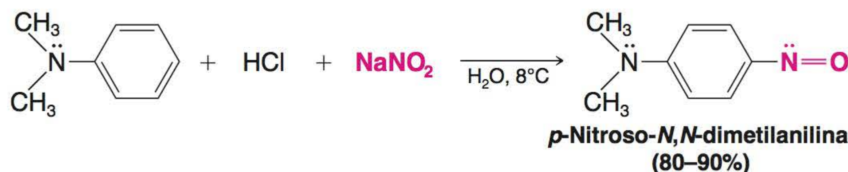
Quando uma amina alifática terciária é misturada com ácido nitroso, estabelece-se um equilíbrio entre a amina terciária, seu sal e um sal de *N*-nitrosoamônio:



Embora os sais de *N*-nitrosoamônio sejam estáveis a baixas temperaturas, em meio aquoso ácido em temperaturas mais altas eles se decompõem produzindo aldeídos ou cetonas. No entanto, estas reações têm pequena importância em sínteses.

As arilaminas terciárias reagem com ácido nitroso formando compostos aromáticos *C*-nitrosos. A nitrosação ocorre quase que exclusivamente na posição para se ela estivar livre, caso contrário ocorre na posição orto. A reação (veja o Problema de Revisão 20.9) é outro exemplo de substituição aromática eletrofílica.

Exemplo Específico



Problema de Revisão 20.9

Acredita-se que a nitrosação na posição para da *N,N*-dimetilanilina (*C*-nitrosação) ocorre através de um ataque eletrofílico pelos íons $\overset{+}{N}O$. **(a)** Mostre como os íons $\overset{+}{N}O$ poderiam ser formados em uma solução aquosa de $NaNO_2$ e HCl. **(b)** Escreva um mecanismo para a *p*-nitrosação da *N,N*-dimetilanilina. **(c)** As aminas aromáticas terciárias e os fenóis sofrem reações de *C*-nitrosação, enquanto a maioria dos demais derivados benzênicos não sofre. Como você pode explicar esta diferença?

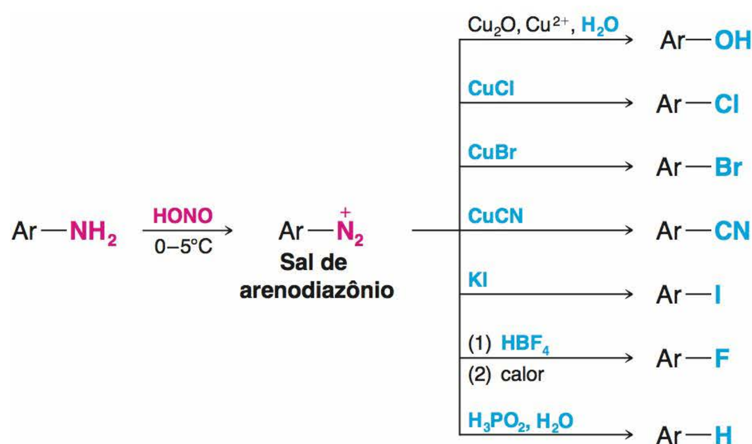
20.7 Reações de Substituição de Sais de Arenodiazônio

- Os sais de arenodiazônio são intermediários muito úteis na síntese de compostos aromáticos, porque o grupo diazônio pode ser substituído por toda uma variedade de átomos ou grupos, incluindo —F, —Cl —Br, —I —CN, —OH e —H.

Os sais de diazônio quase sempre são preparados através da diazotação de aminas aromáticas primárias. As arilaminas primárias podem ser sintetizadas através da redução de nitrocompostos que são facilmente obtidos por meio de reações de nitração direta.

20.7A Sínteses Utilizando Sais de Diazônio

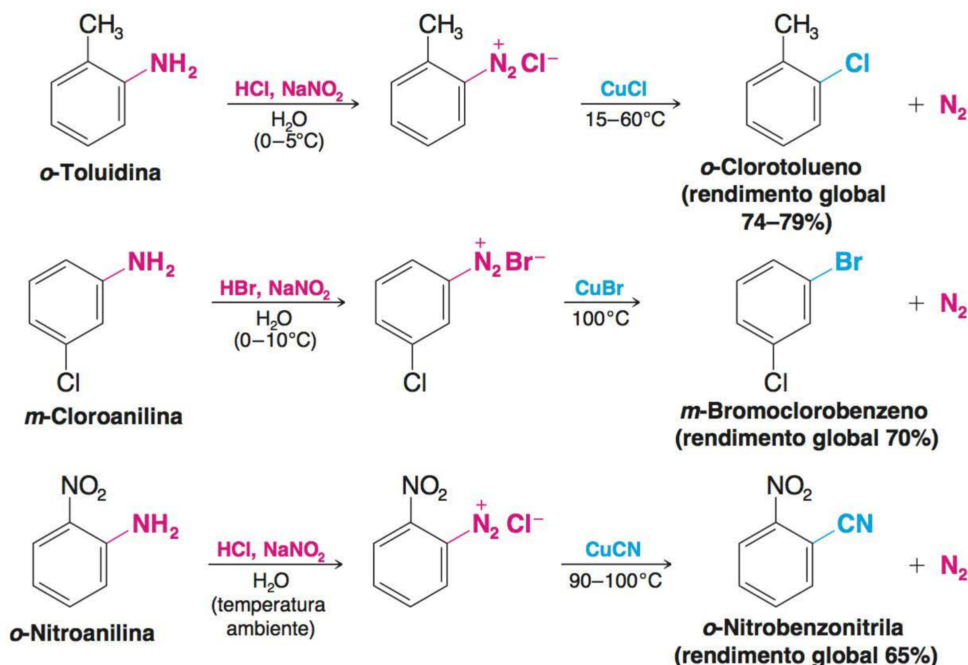
Em sua maioria, os sais de arenodiazônio são instáveis em temperaturas acima de 5–10°C, e muitos explodem quando secos. Felizmente, no entanto, na maioria das reações de substituição de sais de diazônio não há a necessidade de isolá-los. Basta simplesmente adicionar outro reagente (CuCl, CuBr, KI etc.) à mistura e aquecer suavemente a solução para que a substituição (acompanhada de liberação de nitrogênio) ocorra:



Somente no caso da substituição do grupo diazônio por —F precisamos isolar o sal de diazônio. Fazemos isso adicionando HBF_4 à mistura, fazendo com que o fluoroborato de arenodiazônio, $ArN_2^+BF_4^-$, pouco solúvel e razoavelmente estável, precipite.

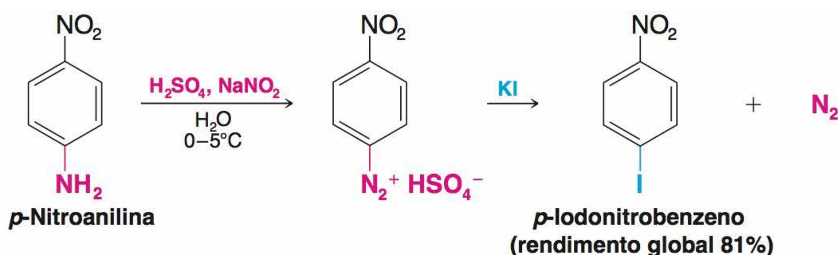
20.7B A Reação de Sandmeyer: Substituição do Grupo Diazônio por —Cl, —Br ou —CN

Os sais de arenodiazônio reagem com cloreto cuproso, brometo cuproso e cianeto cuproso formando produtos nos quais o grupo diazônio foi substituído por —Cl, —Br e —CN, respectivamente. Essas reações são geralmente conhecidas como *reações de Sandmeyer*. Alguns exemplos específicos são mostrados a seguir. Os mecanismos dessas reações de substituição não são completamente entendidos; a natureza delas parece ser radicalar, e não iônica.



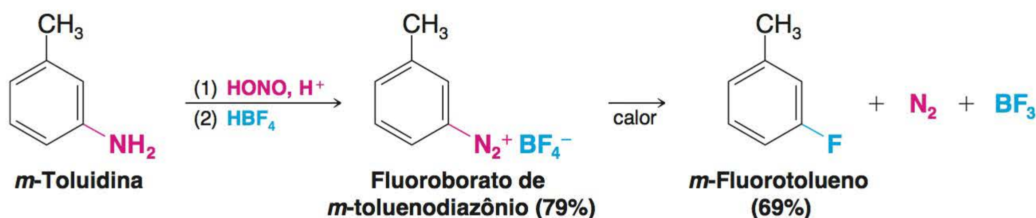
20.7C Substituição por —I

Os sais de arenodiazônio reagem com iodeto de potássio para fornecer produtos nos quais o grupo diazônio foi substituído por —I. Um exemplo é a síntese do *p*-iodonitrobenzeno:



20.7D Substituição por —F

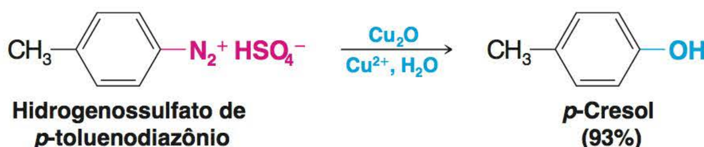
O grupo diazônio pode ser substituído pelo flúor através do tratamento do sal de diazônio com ácido fluorobórico (HBF_4). O fluoroborato de diazônio que precipita é isolado, seco e aquecido até que ocorra a decomposição. Obtém-se um fluoreto de arila:





20.7E Substituição por —OH

O grupo diazônio pode ser substituído por um grupo hidroxila através da adição de óxido cuproso a uma solução diluída do sal de diazônio contendo um grande excesso de nitrato cúprico:



Esta variação da reação de Sandmeyer (desenvolvida por T. Cohen, da Universidade de Pittsburgh) é um procedimento muito mais simples e seguro do que um método mais antigo de preparação de fenol, o qual requer aquecimento do sal de diazônio com solução aquosa de um ácido concentrado.

Problema de Revisão 20.10

Nos exemplos anteriores envolvendo reações de diazônio, ilustramos as sínteses iniciando com os compostos (a)–(d) vistos a seguir. Mostre como você poderia preparar cada um desses compostos a partir do benzeno:

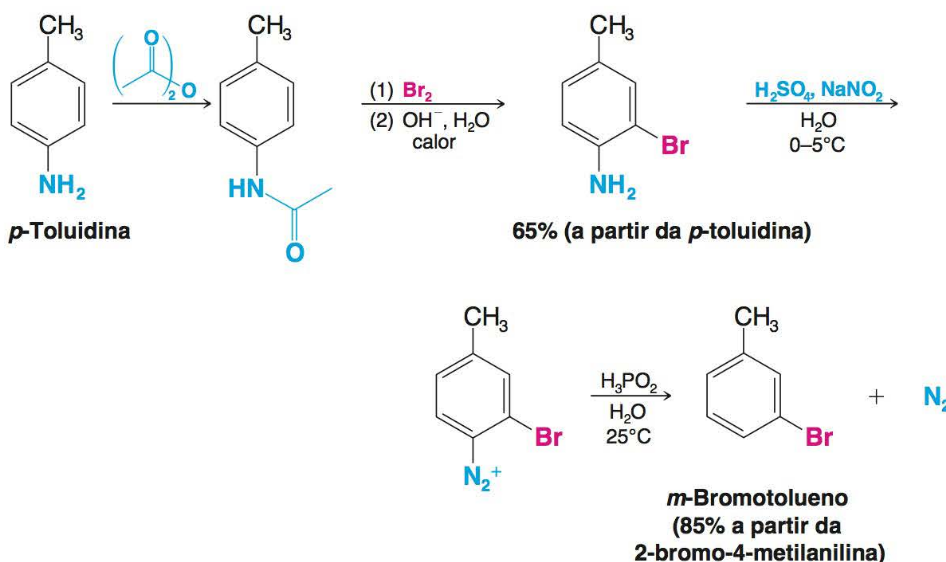
(a) *m*-Cloroanilina **(b)** *m*-Bromoanilina **(c)** *o*-Nitroanilina **(d)** *p*-Nitroanilina

20.7F Substituição por Hidrogênio: Desaminação por Diazotação

Os sais de arenodiazônio reagem com ácido hipofosforoso (H_3PO_2) formando produtos nos quais o grupo diazônio foi substituído por —H.

Uma vez que geralmente começamos uma síntese utilizando sais de diazônio através da nitração de um composto aromático, isto é, substituindo o —H pelo —NO_2 e então por —NH_2, pode parecer estranho que queiramos substituir um grupo diazônio por —H. Entretanto, a substituição do grupo diazônio pelo —H pode ser uma reação útil. Podemos introduzir um grupo amino em um anel aromático para influenciar a orientação de uma reação subsequente. Mais tarde podemos remover o grupo amino (ou seja, realizar uma *desaminação*) através da sua diazotação e do tratamento do sal de diazônio com H_3PO_2.

Um exemplo da utilidade de uma reação de desaminação pode ser visto na síntese do *m*-bromotolueno, mostrada a seguir.



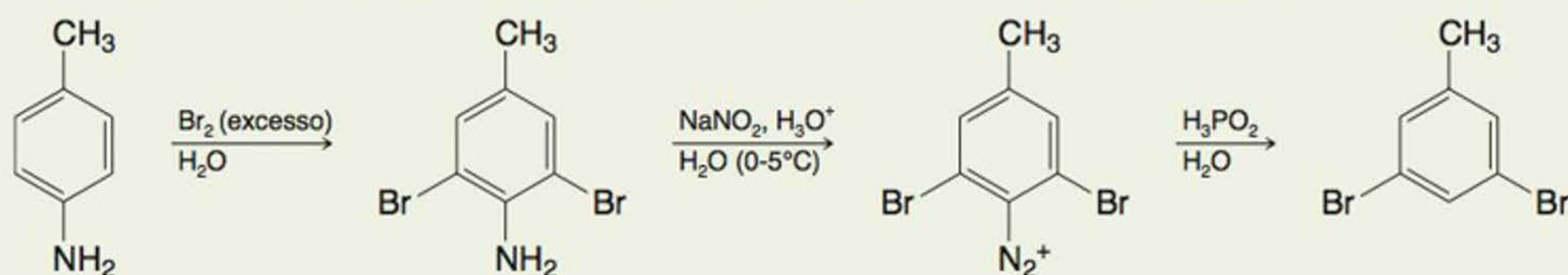
Não é possível preparar o *m*-bromotolueno por bromação direta do tolueno ou por alquilação de Friedel–Crafts do bromobenzeno porque ambas as reações produzem *o*- e *p*-

bromotolueno. (Tanto o CH_3— quanto o Br— são grupos diretores orto-para.) No entanto, se começarmos com a *p*-toluidina (preparada através da nitração do tolueno, separação do isômero para e redução do grupo nitro), é possível realizar a sequência de reações mostrada e obter o *m*-bromotolueno em bom rendimento. A primeira etapa, a síntese do derivado *N*-acetil da *p*-toluidina, é realizada para reduzir o efeito ativador do grupo amino. (Caso contrário, ambas as posições orto seriam bromadas.) Depois, o grupo acetila é removido por hidrólise.

Problema Resolvido 20.6

Sugira como você modificaria a síntese anterior a fim de preparar o 3,5-dibromotolueno.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA Um grupo amino é um grupo ativador mais forte do que o grupo amido. Se realizarmos a bromação direta na presença do grupo amino, em vez de só realizá-la após a conversão da amina a uma amida, poderemos bromar ambas as posições orto. Devemos também ter certeza de adicionar bromo em quantidade suficiente.



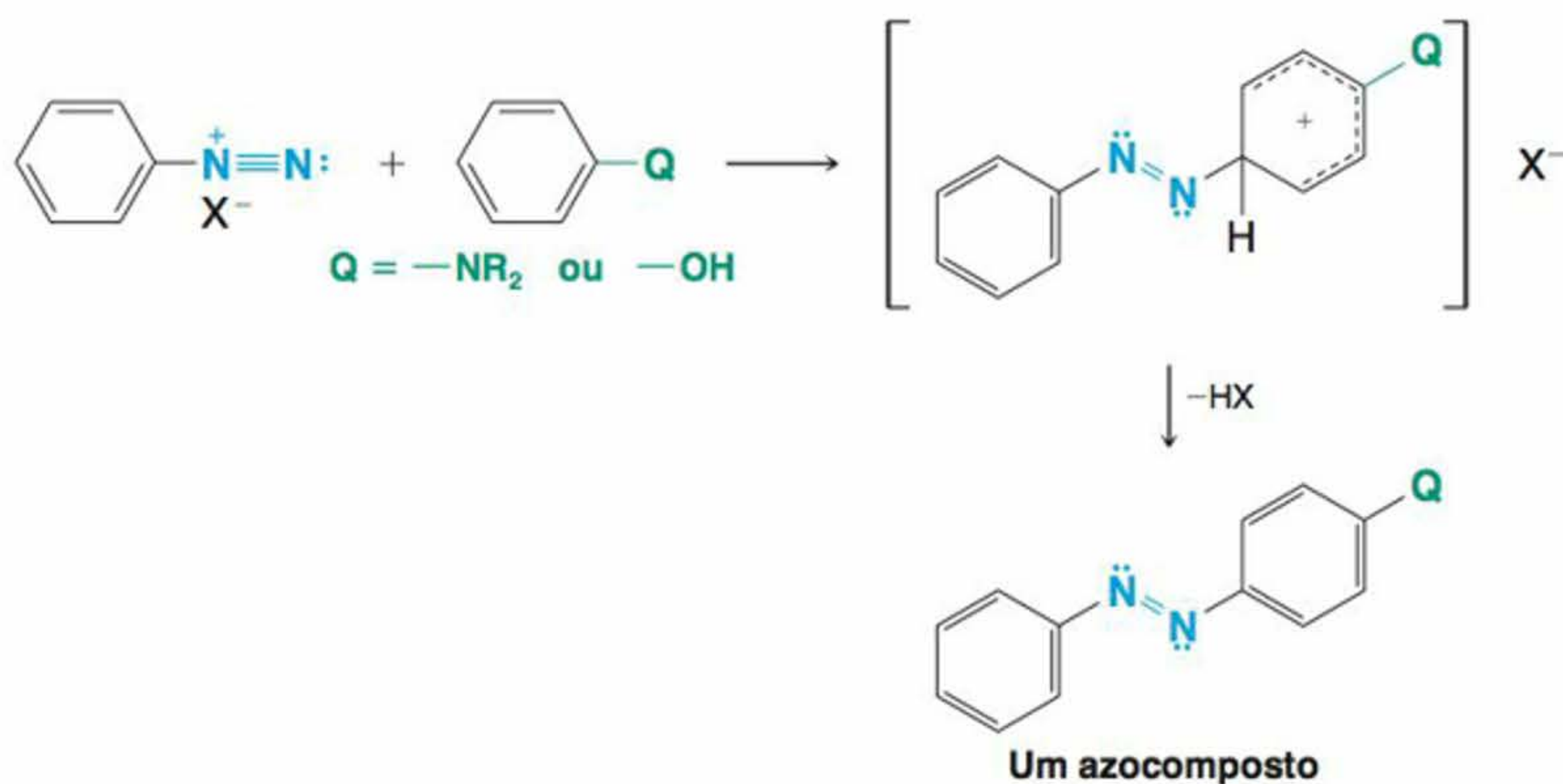
Problema de Revisão 20.11 **(a)** Na Seção 20.7D mostramos uma síntese do *m*-fluorotolueno a partir da *m*-toluidina. Como você prepararia a *m*-toluidina a partir do tolueno? **(b)** Como você prepararia o *m*-clorotolueno? **(c)** *m*-Bromotolueno? **(d)** *m*-Iodotolueno? **(e)** *m*-Toluenonitrila (m-$CH_3C_6H_4CN$)? **(f)** Ácido *m*-toluico?

Problema de Revisão 20.12 A partir da *p*-nitroanilina [Problema de Revisão 20.10(d)], mostre como você poderia sintetizar o 1,2,3-tribromobenzeno.

20.8 Reações de Acoplamento de Sais de Arenodiazônio

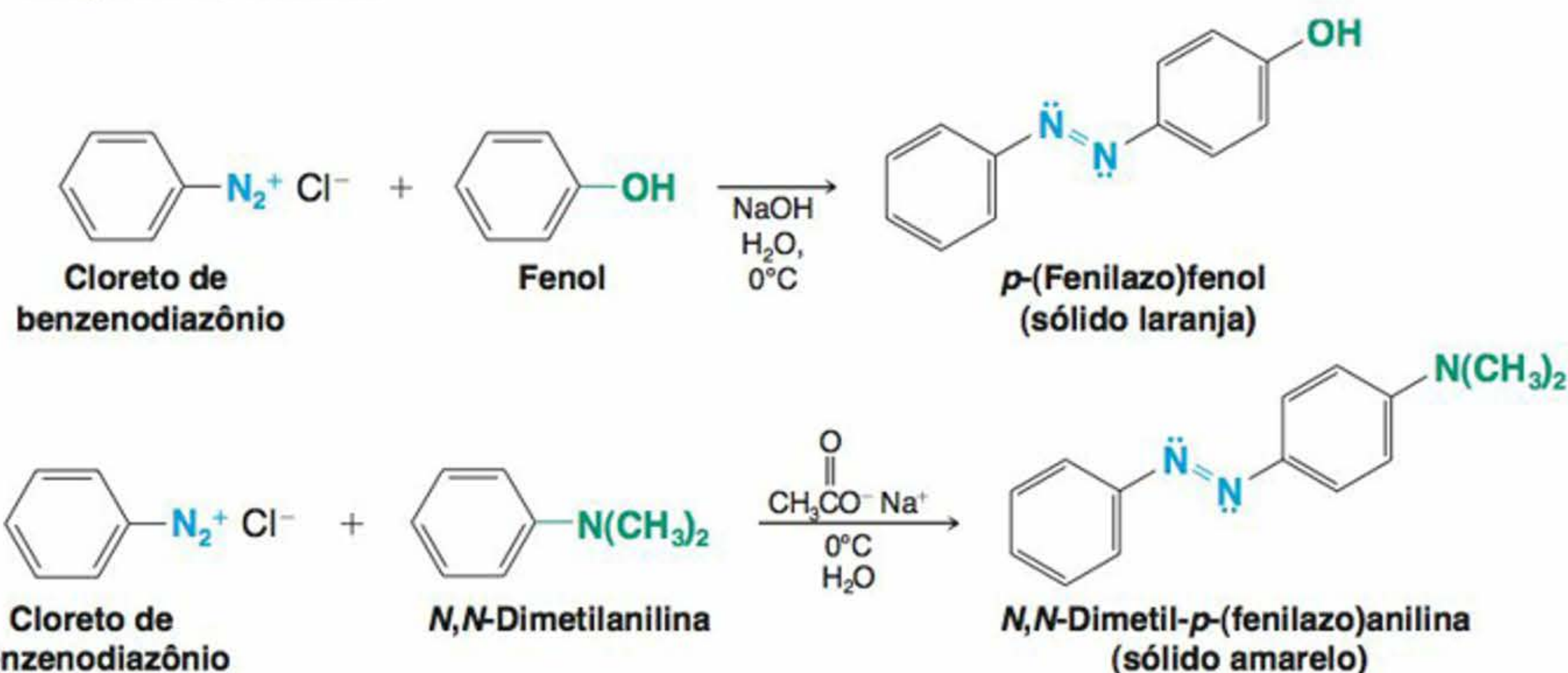
Os íons arenodiazônio são eletrófilos fracos; eles reagem com compostos aromáticos altamente reativos — com fenóis e arilaminas terciárias — produzindo compostos *azo*. Esta substituição eletrofílica aromática é frequentemente chamada de *reação de acoplamento diazo*.

Reação Geral

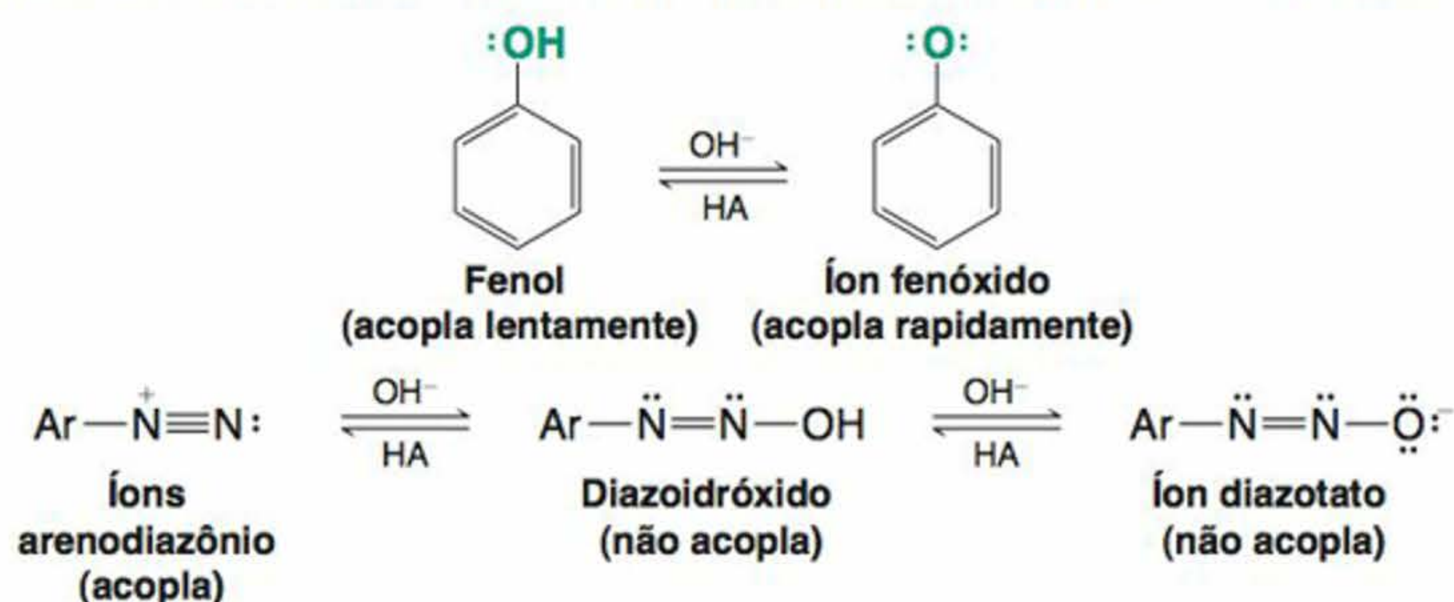


Um azocomposto

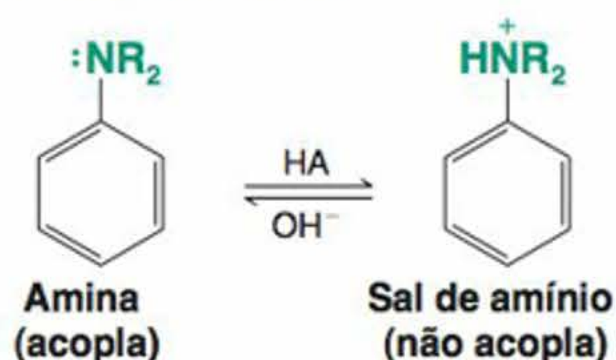
Exemplos Específicos



Os acoplamentos entre os cátions arenodiazônio e os fenóis ocorrem mais rapidamente em solução *ligeiramente* alcalina. Sob estas condições, uma quantidade considerável do fenol está presente como íon fenóxido, ArO^-, e os íons fenóxidos são ainda mais reativos frente à substituição eletrofílica do que os próprios fenóis. (Por quê?) Entretanto, se a solução é demasiadamente alcalina (pH > 10), o próprio sal de arenodiazônio reage com o íon hidróxido formando um diazoidróxido, relativamente não reativo, ou um íon diazotato:

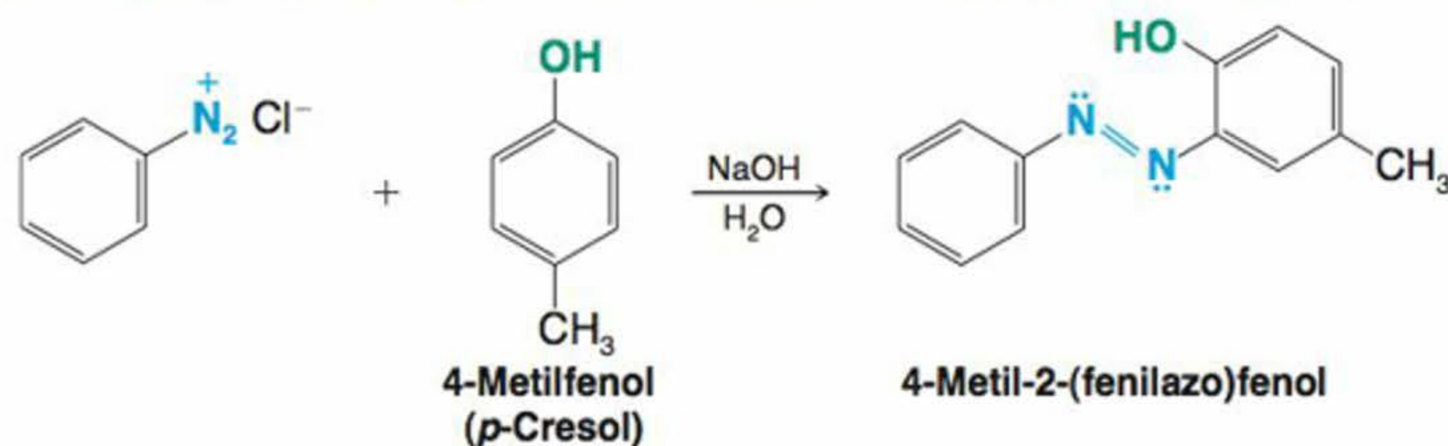


Os acoplamentos entre os cátions arenodiazônio e as aminas ocorrem mais rapidamente em soluções ligeiramente ácidas (pH 5–7). Nessas condições, a concentração do cátion arenodiazônio é a maior possível; ao mesmo tempo em que uma quantidade excessiva da amina não foi convertida em um sal de amínio, não reativo:



Se o pH da solução estiver abaixo de 5, a velocidade de acoplamento da amina é baixa.

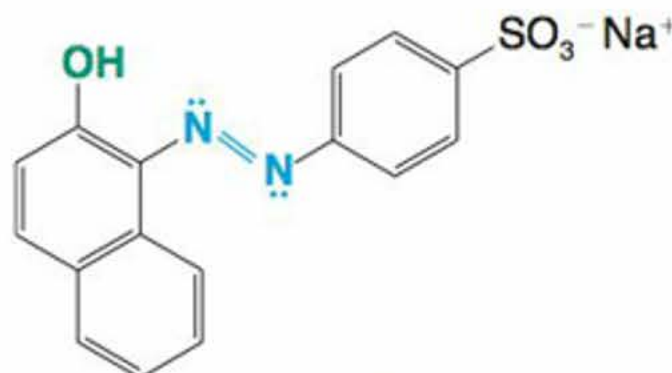
Com os derivados de fenóis e da anilina, o acoplamento ocorre quase que exclusivamente na posição para se ela estiver livre, caso contrário, o acoplamento ocorre na posição orto.



Em geral, os compostos azo são intensamente coloridos porque as ligações com o grupo azo (diazenodiila) —N═N—, levam a uma conjugação envolvendo os dois anéis aromáticos. Isto produz um sistema ampliado de deslocalização de elétrons π e permite a absorção da luz na região do visível. Em função de sua cor intensa e porque eles podem ser sintetizados a partir de compostos relativamente baratos, os compostos azo são utilizados extensivamente como *corantes*.

Os *corantes azo* quase sempre contêm um ou mais grupos $—SO_3^-Na^+$ para conferir solubilidade em água ao corante e ajudar na fixação do corante nas superfícies de fibras polares (lã, algodão ou náilon). Muitos corantes são preparados através de reações de acoplamento de naftilaminas e naftóis.

O corante alaranjado II, introduzido em 1876, é preparado a partir do 2-naftol:



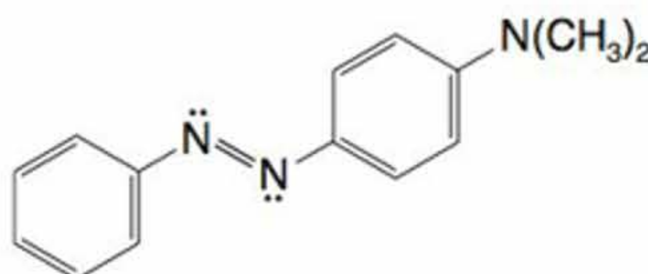
Alaranjado II

Problema de Revisão 20.13

Esboce uma síntese do alaranjado II a partir do 2-naftol e do ácido *p*-aminobenzenossulfônico.

Problema de Revisão 20.14

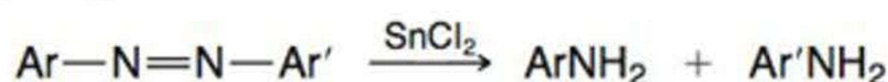
O amarelo-manteiga é um corante que foi utilizado no passado para colorir a margarina. Desde quando se demonstrou que ele é cancerígeno, a sua utilização em alimentos não é mais permitida. Esboce uma síntese do amarelo-manteiga a partir do benzeno e da *N,N*-dimetilanilina.



Amarelo-manteiga

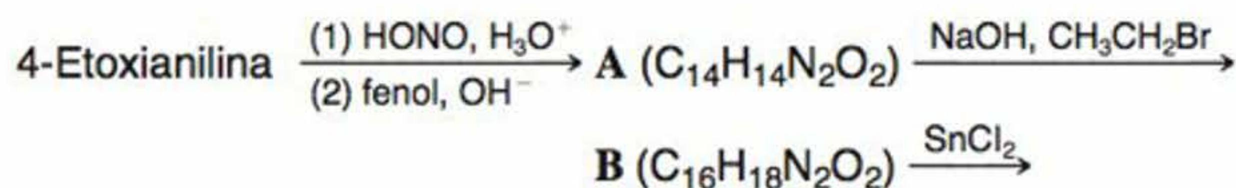
Problema de Revisão 20.15

Os azocompostos podem ser reduzidos a aminas por uma variedade de reagentes, incluindo o cloreto estanoso ($SnCl_2$):

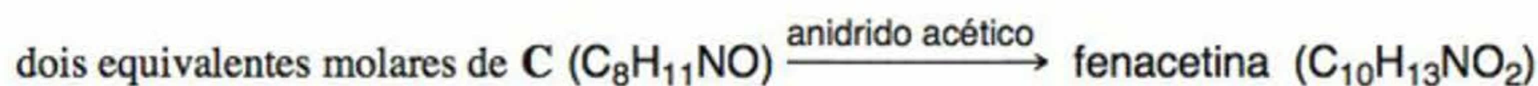


$$\text{Ar—N=N—Ar}' \xrightarrow{SnCl_2} ArNH_2 + Ar'NH_2$$

Essa redução pode ser útil em sínteses como no seguinte exemplo:



$$\text{4-Etoxianilina} \xrightarrow[\text{(2) fenol, OH}^-]{\text{(1) HONO, H}_3\text{O}^+} \mathbf{A}\ (C_{14}H_{14}N_2O_2) \xrightarrow{\text{NaOH, CH}_3\text{CH}_2\text{Br}} \mathbf{B}\ (C_{16}H_{18}N_2O_2) \xrightarrow{SnCl_2}$$



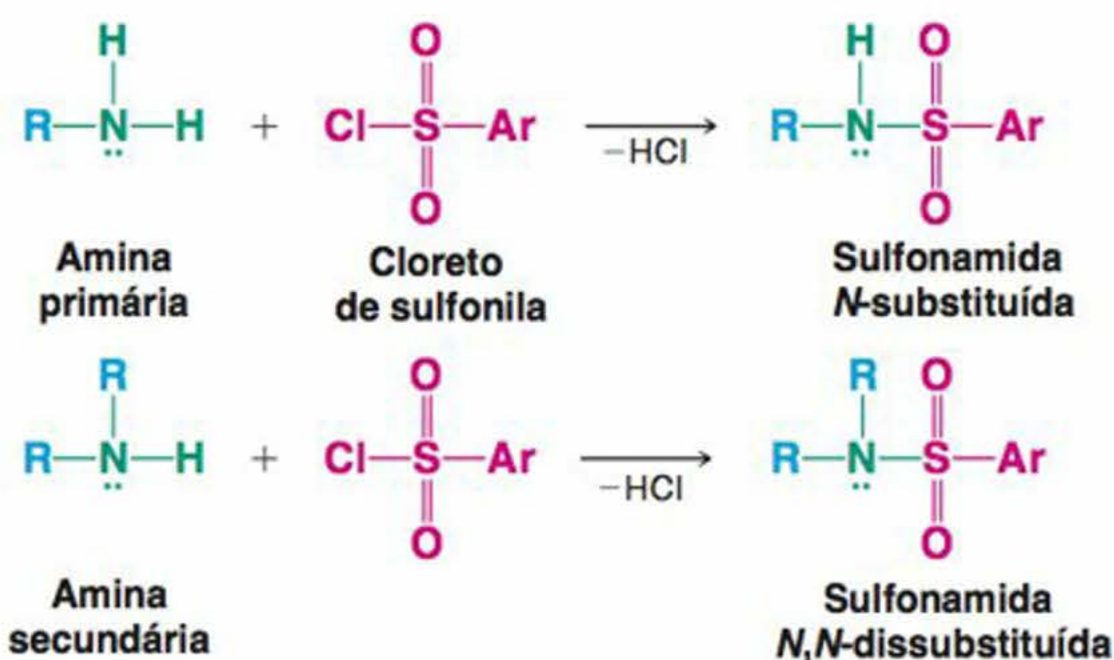
$$\text{dois equivalentes molares de } \mathbf{C}\ (C_8H_{11}NO) \xrightarrow{\text{anidrido acético}} \text{fenacetina}\ (C_{10}H_{13}NO_2)$$

Dê uma estrutura para a fenacetina e para os intermediários **A**, **B** e **C**. (A fenacetina, antigamente utilizada como um analgésico, é também o assunto do Problema 17.45.)

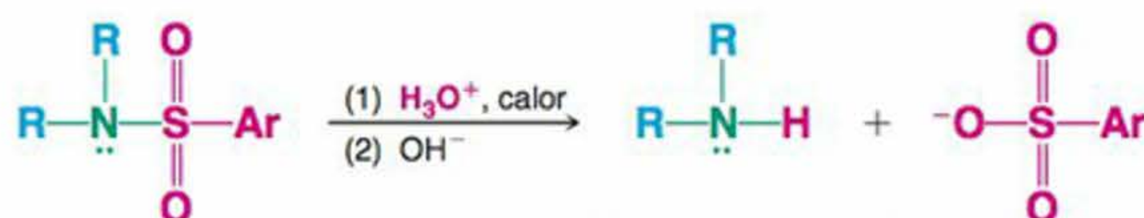
20.9 Reações de Aminas com Cloretos de Sulfonila

As aminas primárias e secundárias reagem com o cloreto de sulfonila para formar **sulfonamidas**:





Quando aquecidas em meio aquoso ácido, as sulfonamidas são hidrolisadas a aminas:



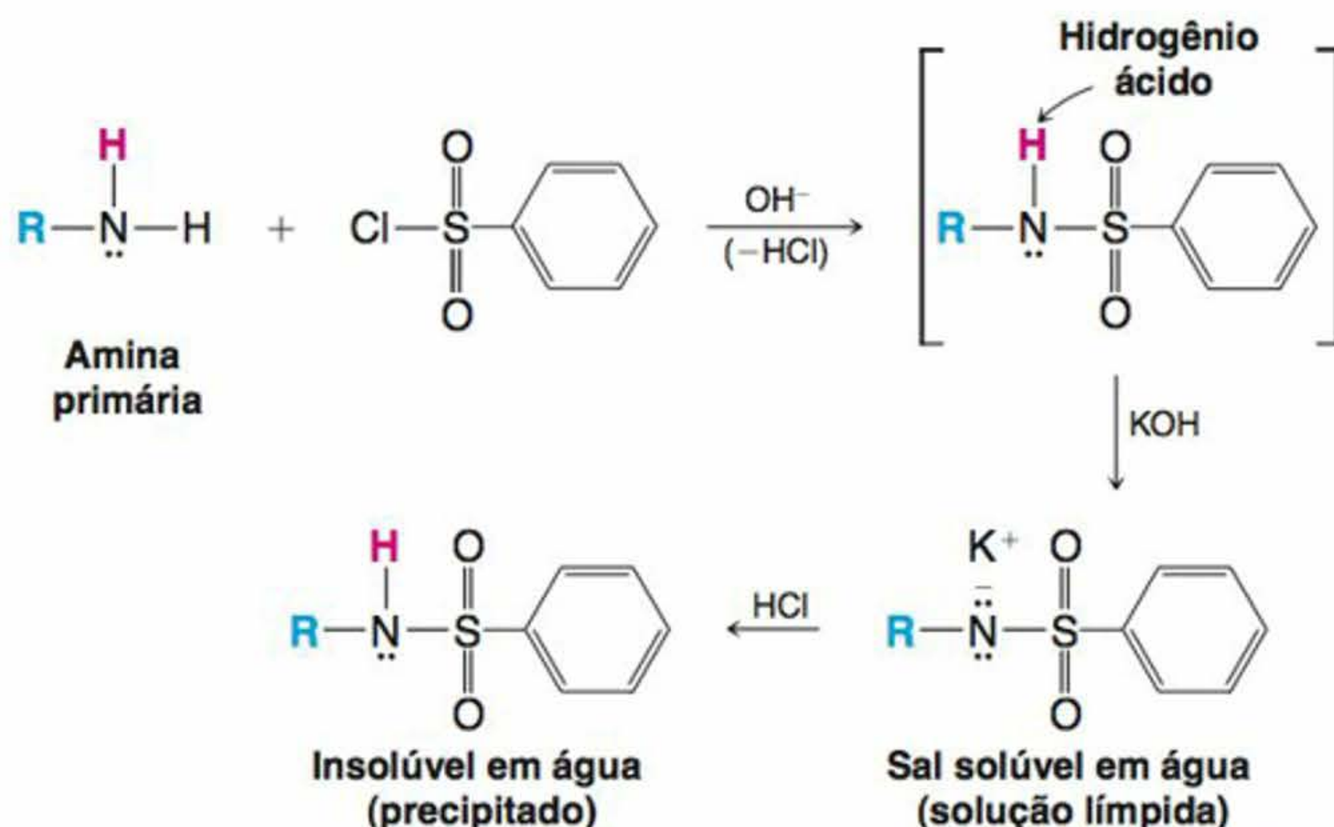
No entanto, essa hidrólise é muito mais lenta do que a hidrólise de carboxamidas.

20.9A O Teste de Hinsberg

- A formação de sulfonamidas é a base para um teste químico, chamado de teste de Hinsberg, que pode ser utilizado para demonstrar se uma amina é primária, secundária ou terciária.

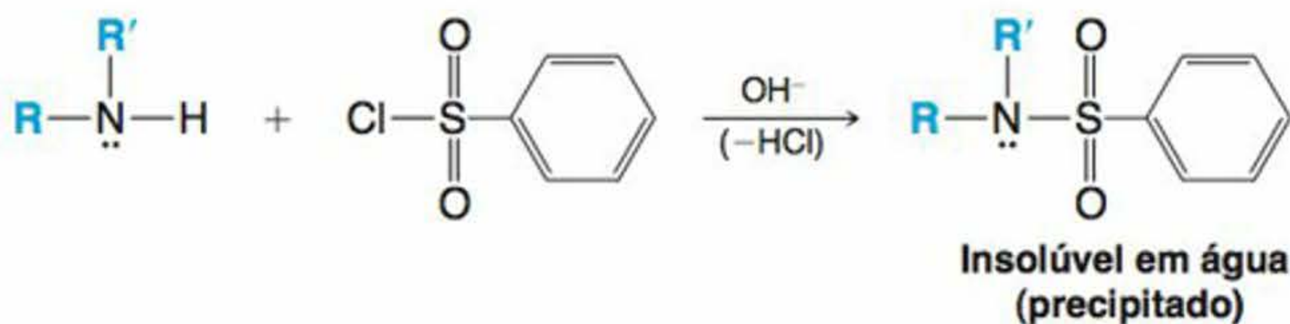
O teste de Hinsberg envolve duas etapas. Primeiramente, uma mistura contendo uma pequena quantidade da amina e cloreto de benzenossulfonila é agitada com um *excesso* de hidróxido de potássio. Em seguida, após deixar tempo suficiente para que a reação ocorra, a mistura é acidificada. Cada tipo de amina — primária, secundária, ou terciária — produz um conjunto de resultados *visíveis* após cada um desses dois estágios do teste.

As aminas primárias reagem com o cloreto de benzenossulfonila para formar benzenossulfonamidas *N*-substituídas. Essas, por sua vez, sofrem reações ácido–base na presença de hidróxido de potássio em excesso, formando sais de potássio solúveis em água. (Essas reações ocorrem porque o hidrogênio ligado ao nitrogênio torna-se ácido através do grupo retirador de elétrons —SO_2—.) Neste estágio, nosso tubo de ensaio contém uma solução límpida. A acidificação dessa solução provocará, no próximo estágio, a precipitação da sulfonamida *N*-substituída, insolúvel em água:



As aminas secundárias reagem com o cloreto de benzenossulfonila em solução aquosa de hidróxido de potássio formando sulfonamidas *N,N*-dissubstituídas, insolúveis, que pre-

cipitam depois do primeiro estágio. As sulfonamidas *N,N*-dissubstituídas não se dissolvem na solução aquosa de hidróxido de potássio porque elas não têm hidrogênio ácido. A acidificação da mistura obtida a partir de uma amina secundária não produz resultado visível; a sulfonamida *N,N*-dissubstituída, não básica, permanece como um precipitado e não se forma um novo precipitado:



Se a amina é terciária e insolúvel em água, nenhuma mudança visual aparente ocorrerá na mistura à medida que a agitamos com cloreto de benzenossulfonila e solução aquosa de KOH. Ao acidificar a mistura, a amina terciária se dissolve porque ela forma um sal solúvel em água.

Problema de Revisão 20.16 Uma amina **A** tem fórmula molecular C_7H_9N. O composto **A** reage com cloreto de benzenossulfonila em solução aquosa de hidróxido de potássio obtendo-se uma solução límpida; a acidificação da solução produz um precipitado. Quando **A** é tratado com $NaNO_2$ e HCl de 0–5°C e, então, com 2-naftol, forma-se um composto intensamente colorido. O composto **A** apresenta um único pico de absorção forte no IV em 815 cm^{-1}. Qual é a estrutura de **A**?

Problema de Revisão 20.17 As sulfonamidas de aminas primárias são frequentemente empregadas para sintetizar aminas secundárias *puras*. Sugira como essa síntese é realizada.



A QUÍMICA DE ...

A Quimioterapia e as Sulfas

Quimioterapia

A quimioterapia é definida como a utilização de agentes químicos para destruir seletivamente as células infecciosas sem destruir simultaneamente o hospedeiro. Apesar de ser difícil de acreditar (nessa era de "fármacos maravilhosos"), a quimioterapia é um fenômeno relativamente moderno. Antes de 1900 apenas três medicamentos químicos específicos eram conhecidos: o mercúrio (para a sífilis — mas, frequentemente com resultados desastrosos), a casca de cinchona ou quinina (para a malária) e a ipecacuanha ou ipeca (para disenteria).



O trabalho de Paul Ehrlich em quimioterapia levou-o a receber a metade do Prêmio Nobel de fisiologia e medicina de 1908, juntamente com Ilya Mechnikov.

A quimioterapia moderna começou com o trabalho de Paul Ehrlich no início do século XX — particularmente com sua descoberta em 1907 das propriedades curativas de um corante chamado de vermelho de tripan I quando utilizado experimentalmente contra a tripanossomíase, e com a sua descoberta, em 1909, do salvarsan como um medicamento para a sífilis. Ehrlich recebeu metade do Prêmio Nobel de fisiologia e medicina em 1908. Ele inventou o termo "quimioterapia", e em sua pesquisa buscou o que ele chamou de "balas mágicas", isto é, reagentes químicos que seriam tóxicos para microrganismos infecciosos, mas inofensivos para os seres humanos.

Como estudante de medicina, Ehrlich ficou impressionado com a capacidade de certos corantes tingir seletivamente os tecidos. Trabalhando com a ideia de que o "tingimento" era resultado de uma reação química entre o tecido e o corante, Ehrlich buscou corantes com afinidades seletivas para microrganismos. Ele esperava dessa maneira encontrar um corante que pudesse ser modificado de tal forma a torná-lo especificamente letal para os microrganismos.

Sulfas

Entre 1909 e 1935, dezenas de milhares de produtos químicos, incluindo muitos corantes, foram testados por Ehrlich e outros em uma busca das tais "balas mágicas". Descobriu-se, no entanto, que muito poucos compostos tinham algum efeito promissor. Foi então que em 1935 aconteceu um evento impressionante. A filha de Gerhard Domagk, um doutor empregado em uma fábrica de corantes alemã, contraiu uma infecção por estreptococos devido a uma picada de alfinete. À medida que sua filha se aproximava da morte, Domagk decidiu dar-lhe uma dose oral de um corante chamado de prontosil. O prontosil tinha sido desenvolvido na empresa de Domagk (I. G. Farbenindustrie), e testes com ratos tinham mostrado que o prontosil inibia o crescimen-



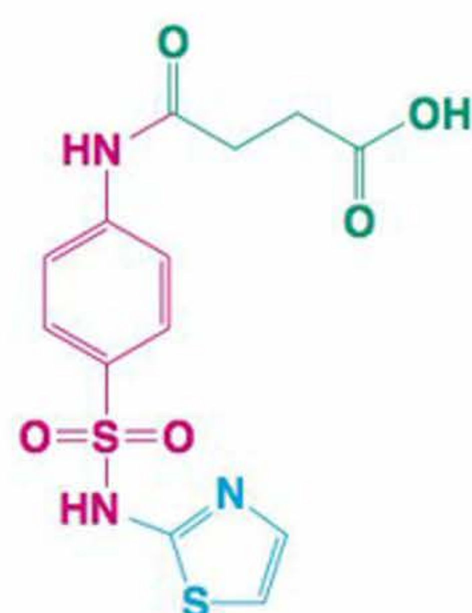
Gerhard Domagk foi laureado com o Prêmio Nobel de fisiologia e medicina de 1939 pela descoberta dos efeitos bactericidas do prontosil.

to dos estreptococos. Em pouco tempo a menina se recuperou. A aposta de Domagk não apenas salvou a vida da sua filha, mas ela também iniciou uma nova e espetacular fase produtiva na quimioterapia moderna. G. Domagk foi premiado com o Prêmio Nobel de fisiologia e medicina em 1939, mas foi incapaz de recebê-lo até 1947.

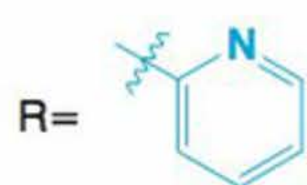
Em 1936, Ernest Fournau, do Instituto Pasteur em Paris, demonstrou que o prontosil sofre uma clivagem no organismo humano produzindo a sulfanilamida, e que a sulfanilamida é o agente efetivo real contra os estreptococos. Por isso, o prontosil é um medicamento precursor porque ele é convertido no composto ativo *in vivo*.

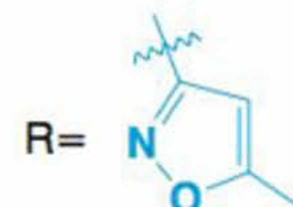


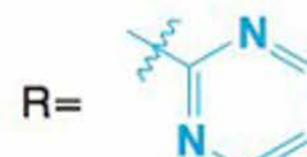
O anúncio desse resultado por Fourneau iniciou uma busca por outros produtos químicos (relacionados à sulfanilamida) que pudessem ter efeitos quimioterápicos ainda melhores. Literalmente, milhares de variações químicas foram feitas no tema da sulfanilamida; a estrutura desta última foi variada de quase todas as maneiras imagináveis. Os melhores resultados terapêuticos foram obtidos a partir de compostos nos quais um hidrogênio do grupo —SO_2NH_2 foi substituído por algum outro grupo, geralmente um anel heterocíclico (mostrado em azul nas estruturas vistas a seguir). Dentre as variações de maior sucesso figuram os compostos mostrados a seguir. A sulfanilamida em si é demasiadamente tóxica para uso geral.

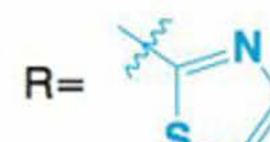


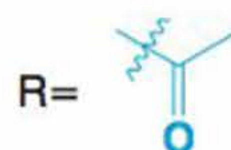












A sulfapiridina mostrou-se eficiente contra a pneumonia em 1938. (Antes dessa época as epidemias de pneumonia levavam à morte milhares de pessoas.) A sulfacetamida foi inicialmente utilizada com sucesso no tratamento das infecções do trato urinário em 1941. O succinoilsulfatiazol e o composto relacionado ftalilsulfatiazol foram utilizados como agentes quimioterápicos contra infecções do trato gastrintestinal a partir de 1942. (Ambos os compostos são lentamente hidrolisados internamente a sulfatiazol.) O sulfatiazol salvou as vidas de um sem-número de soldados feridos durante a Segunda Guerra Mundial.

Em 1940 uma descoberta de D. D. Woods lançou os fundamentos para a nossa compreensão de como as sulfas funcionam. Woods observou que a inibição do crescimento de determinados microrganismos pela sulfanilamida é competitivamente superada pelo ácido *p*-aminobenzoico. Woods observou a similaridade estrutural entre os dois compostos (Fig. 20.4) e argumentou que os dois compostos competem entre si em algum processo metabólico essencial.

Nutrientes Essenciais e Antimetabólitos

Todos os animais superiores e muitos microrganismos não têm capacidade bioquímica de sintetizar determinados compostos orgânicos essenciais. Esses nutrientes essenciais incluem vitaminas, certos aminoácidos, ácidos carboxílicos insaturados, purinas e pirimidinas. O ácido *p*-aminobenzoico, uma amina aromática, é um nutriente essencial para as bactérias que são sensíveis à terapia com sulfanilamida. Enzimas dessas bactérias empregam o ácido *p*-aminobenzoico para sintetizar outro composto essencial, chamado de ácido fólico:

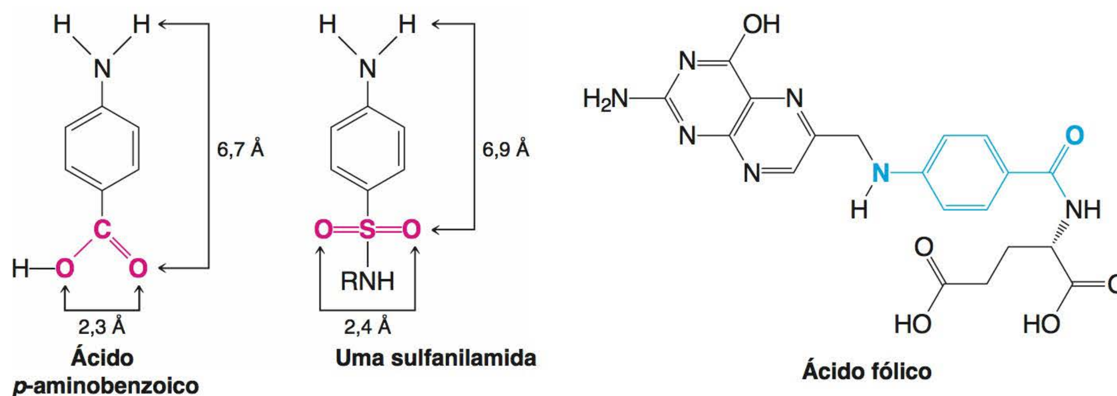
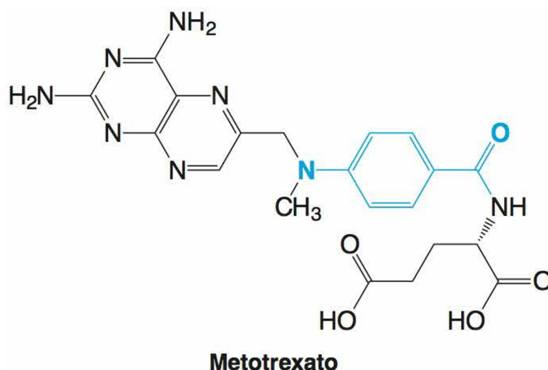


Figura 20.4 A similaridade estrutural entre o ácido *p*-aminobenzoico e a sulfanilamida. (Impresso com permissão de John Wiley and Sons, Inc. de Korolkovas, *Essentials of Molecular Pharmacology*, Copyright 1970.)

Os produtos químicos que inibem o crescimento de microrganismos são chamados de antimetabólitos. As sulfanilamidas são antimetabólitos para as bactérias que necessitam do ácido *p*-aminobenzoico. As sulfanilamidas aparentemente inibem, para as bactérias, as etapas enzimáticas envolvidas na síntese do ácido fólico. As enzimas das bactérias aparentemente são incapazes de distinguir entre uma molécula de uma sulfanilamida e uma molécula do ácido *p*-aminobenzoico; assim, a sulfanilamida inibe a enzima da bactéria. Uma vez que o microrganismo é incapaz de sintetizar ácido fólico suficientemente quando a sulfanilamida está presente, ele morre. O ser humano não é afetado pela terapia da sulfanilamida porque o ácido fólico de que necessitamos é obtido de fontes alimentares (o ácido fólico é uma vitamina), e não o sintetizamos a partir do ácido *p*-aminobenzoico.

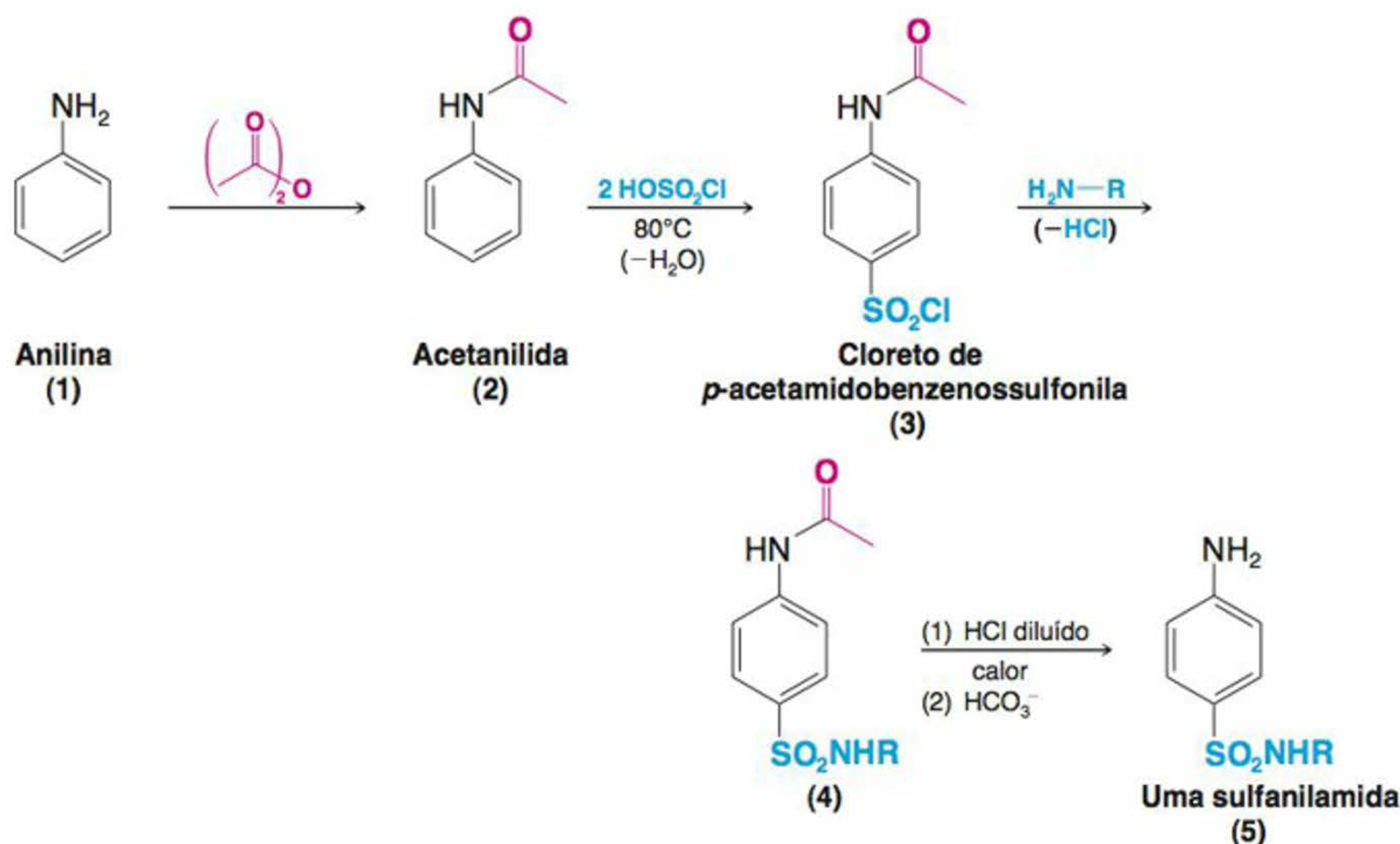
A descoberta do modo de ação das sulfanilamidas levou ao desenvolvimento de muitos antimetabólitos novos e eficientes. Um exemplo é o *metotrexato*, um derivado do ácido fólico, que vem sendo utilizado com sucesso no tratamento de determinados cânceres, bem como na artrite reumatoide:



O metotrexato, em virtude da sua semelhança com o ácido fólico, pode participar de algumas das mesmas reações do ácido fólico, mas ele não pode desempenhar a mesma função, particularmente em reações importantes envolvidas na divisão celular. Apesar de o metotrexato ser tóxico para o processo de divisão de todas as células, aquelas que se dividem mais rapidamente — as células cancerosas — são mais vulneráveis a seus efeitos.

20.10 *Síntese das Sulfas*

As sulfanilamidas podem ser sintetizadas a partir da anilina através da seguinte sequência de reações:



A acetilação da anilina produz a acetanilida (**2**) e protege o grupo amino do reagente a ser utilizado em seguida. O tratamento de **2** com ácido clorossulfônico provoca uma reação de substituição aromática eletrofílica e produz o cloreto de *p*-acetamidobenzenossulfonila (**3**). A adição de amônia ou de uma amina primária fornece a diamida, **4** (uma amida tanto do ácido carboxílico quanto do ácido sulfônico). Finalmente, o refluxo de **4** com ácido clorídrico hidrolisa seletivamente a ligação de carboxamida e produz uma sulfanilamida. (A hidrólise de carboxamidas é muito mais rápida do que a de sulfonamidas.)

Problema de Revisão 20.18

(a) A partir da anilina e supondo que você disponha do 2-aminotiazol, mostre como você sintetizaria o sulfatiazol. **(b)** Como você converteria o sulfatiazol a succinilsulfatiazol?



2-Aminotiazol

20.11 *Análise de Aminas*

20.11A Análise Química

As aminas são caracterizadas por sua basicidade e, portanto, pela capacidade de se dissolverem em ácido aquoso diluído (Seções 20.3A, 20.3E). Um papel de pH umedecido pode ser utilizado para testar a presença de um grupo funcional amina em um composto desconhecido. Se o composto é uma amina, o papel de pH indicará a presença de uma base. A amina desconhecida pode, então, ser prontamente classificada como primária, secundária ou terciária através de espectroscopia no IV (veja adiante). As aminas primárias, secundárias e terciárias podem também ser distinguidas uma das outras com base no teste de Hinsberg (Seção 20.9A). As aminas aromáticas primárias são comumente detectadas através da formação de sais de diazônio seguido de acoplamento com 2-naftol para formar um corante azo colorido brilhante (Seção 20.8).

20.11B Análise Espectroscópica

Espectros no Infravermelho As aminas primárias e secundárias são caracterizadas através das bandas de absorção no IV na região de 3300–3555 cm^{-1} oriundas das vibrações de estiramento da ligação N—H. As aminas primárias apresentam duas bandas nessa região

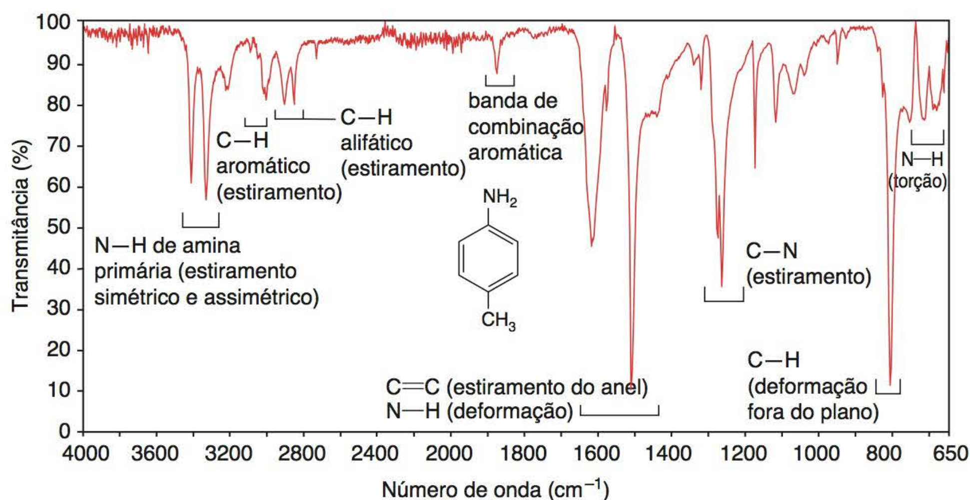


Figura 20.5 Espectro no IV comentado da 4-metilanilina.

(veja a Fig. 20.5); as aminas secundárias geralmente apresentam apenas uma. Uma vez que elas não têm grupo N—H, as aminas terciárias não absorvem nessa região. As bandas de absorção resultantes das vibrações de estiramento da ligação C—N de aminas alifáticas ocorrem na região de 1020–1220 cm^{-1}, mas normalmente são fracas e difíceis de identificar. As aminas aromáticas geralmente apresentam uma banda de forte intensidade de estiramento da ligação C—N na região de 1250–1360 cm^{-1}. A Fig. 20.5 mostra um espectro no IV comentado da 4-metilanilina.

Espectros de RMN de ^{1}H As aminas primárias e secundárias mostram sinais do próton N—H na região δ 0,5–5. Esses sinais geralmente são largos, e a posição exata deles depende da natureza do solvente, da pureza da amostra, da concentração e da temperatura. Devido à troca de próton, os prótons do grupo N—H geralmente não estão acoplados aos prótons dos carbonos adjacentes. Dessa forma, eles são difíceis de identificar e são melhor detectados através da contagem de prótons ou pela adição de uma pequena quantidade de D_2O à amostra. Ocorre a troca de prótons do N—H por átomos de deutério (N—D), e o sinal devido ao N—H desaparece do espectro.

Os prótons no carbono α de uma amina alifática são desblindados pelo efeito de atração de elétrons do nitrogênio e absorvem normalmente na região δ 2,2–2,9; os prótons no carbono β não são tão desblindados, absorvendo na faixa δ 1,0–1,7.

A Fig. 20.6 mostra um espectro de RMN de ^{1}H comentado da diisopropilamina.

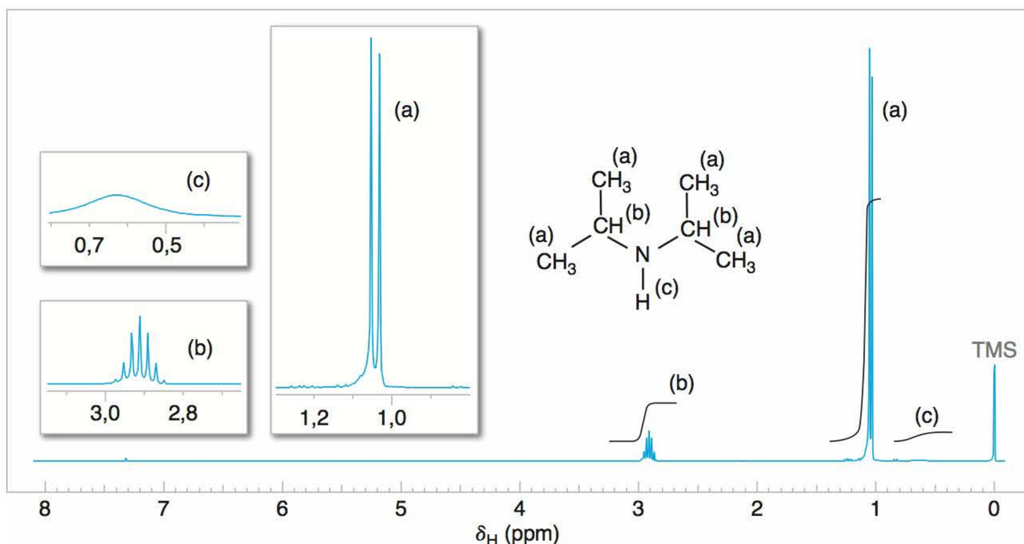
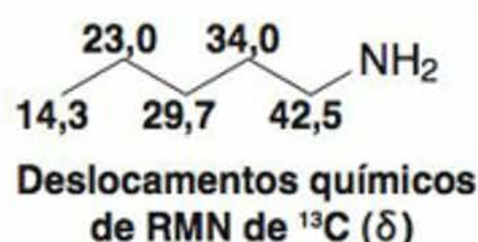


Figura 20.6 Espectro de RMN de ^{1}H de 300 MHz da diisopropilamina. Observe a integral para o pico largo de NH em aproximadamente δ 0,7. As expansões verticais não estão em escala.

Espectros de RMN de ¹³C O carbono α de uma amina alifática sofre desblindagem pelo nitrogênio eletronegativo, e a sua absorção é deslocada para campo mais baixo, normalmente aparecendo em δ 30–60. No entanto, o deslocamento não é tão grande como ocorre para o carbono α de um álcool (normalmente δ 50–75), porque o nitrogênio é menos eletronegativo do que o oxigênio. O deslocamento para campo mais baixo é ainda menor para o carbono β, e assim por diante ao longo da cadeia, como mostram os deslocamentos químicos dos carbonos da pentilamina:



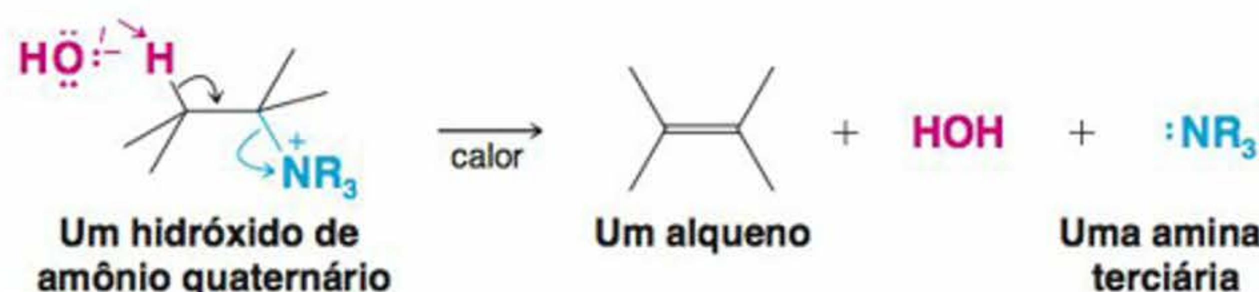
Deslocamentos químicos de RMN de ¹³C (δ)

Espectros de Massa de Aminas O íon molecular no espectro de massa de uma amina tem um número de massa ímpar (a menos que exista um número par de átomos de nitrogênio na molécula). O pico correspondente ao íon molecular é normalmente intenso para aminas aromáticas e aminas alifáticas cíclicas, mas fraco para aminas alifáticas acíclicas. A quebra entre os carbonos α e β de aminas alifáticas é um modo comum de fragmentação.

20.12 Eliminações Envolvendo Compostos de Amônio

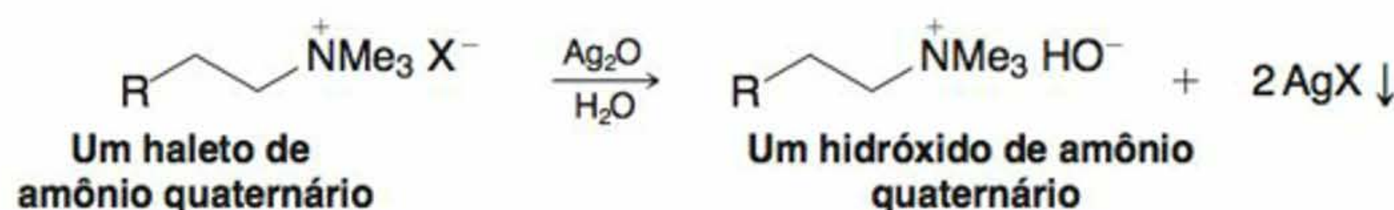
20.12A A Eliminação de Hofmann

Todas as eliminações que descrevemos até aqui envolvem substratos eletricamente neutros. No entanto, são conhecidas eliminações nas quais o substrato contém uma carga positiva. Uma dessas eliminações mais importantes é a eliminação do tipo E2, que ocorre quando se aquece um hidróxido de amônio quaternário. Os produtos são um alqueno, água e uma amina terciária:



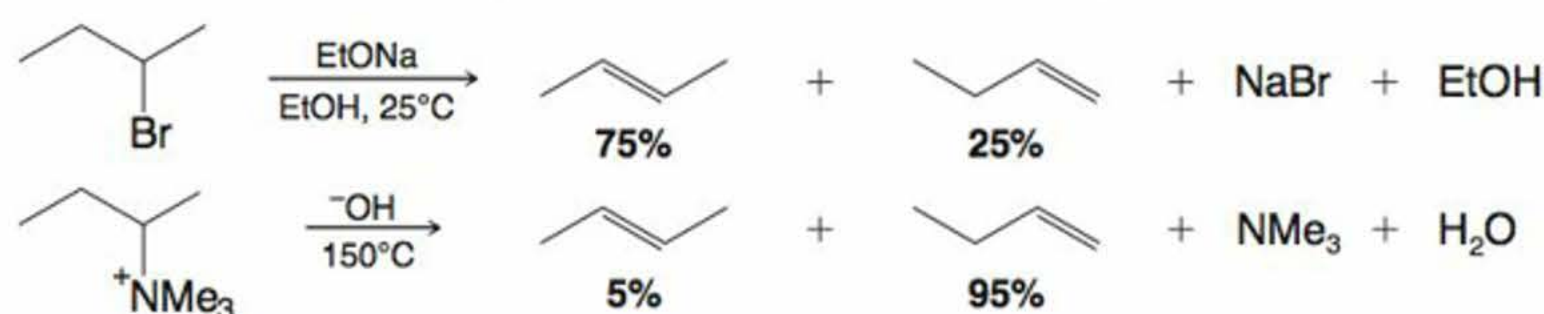
Essa reação foi descoberta em 1851 por August W. von Hofmann e desde então ela é conhecida por seu nome.

Os hidróxidos de amônio quaternário podem ser preparados a partir de haletos de amônio quaternário em solução aquosa através da utilização de óxido de prata ou de uma resina de troca iônica:

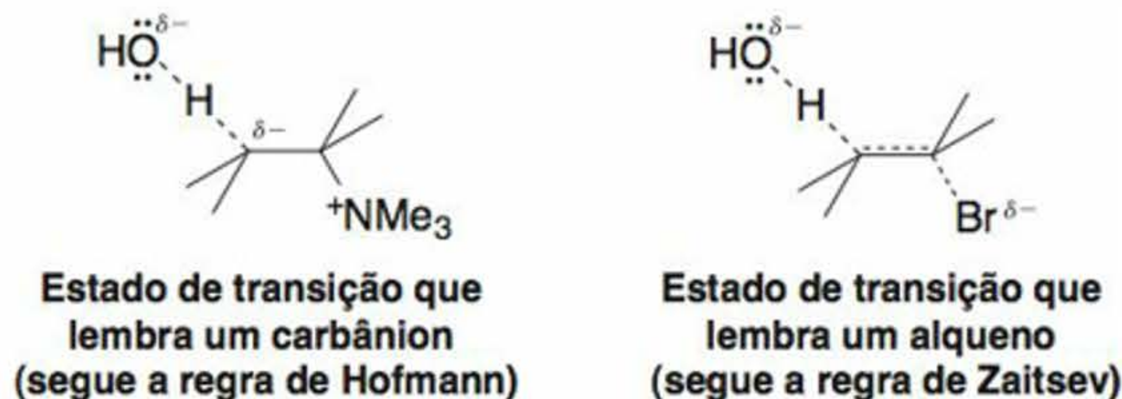


O haleto de prata precipita da solução e pode ser removido por filtração. O hidróxido de amônio quaternário pode então ser obtido por evaporação da água.

Apesar de a maioria das eliminações envolvendo substratos neutros tender a seguir a *regra de Zaitsev* (Seção 7.6B), as eliminações com substratos carregados tendem a seguir o que é chamado de **regra de Hofmann**, *produzindo principalmente o alqueno menos substituído*. Podemos ver um exemplo desse comportamento ao comparar as seguintes reações:



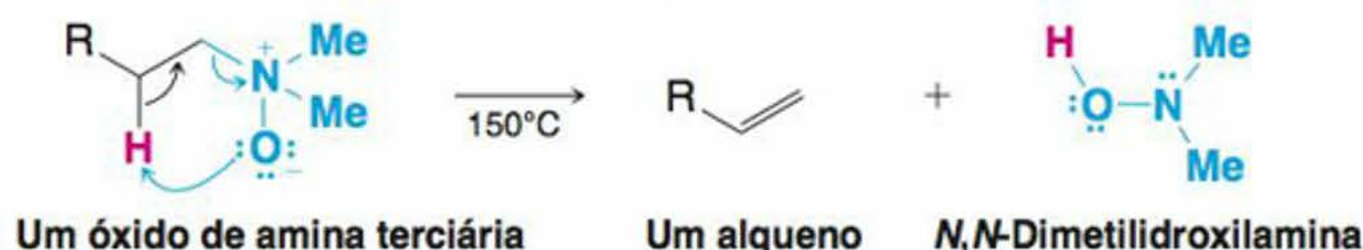
As razões mecanísticas precisas que explicam essas diferenças são complexas e ainda não são inteiramente compreendidas. Uma explicação possível é que os estados de transição das reações de eliminação com substratos carregados têm considerável caráter de carbânion. Portanto, esses estados de transição mostram pouca semelhança com o alqueno, o produto final, e não são apreciavelmente estabilizados através do desenvolvimento de uma ligação dupla:



Com um substrato carregado, a base ataca o hidrogênio mais ácido. Um átomo de hidrogênio primário é mais ácido porque o seu átomo de carbono contém apenas um grupo doador de elétrons.

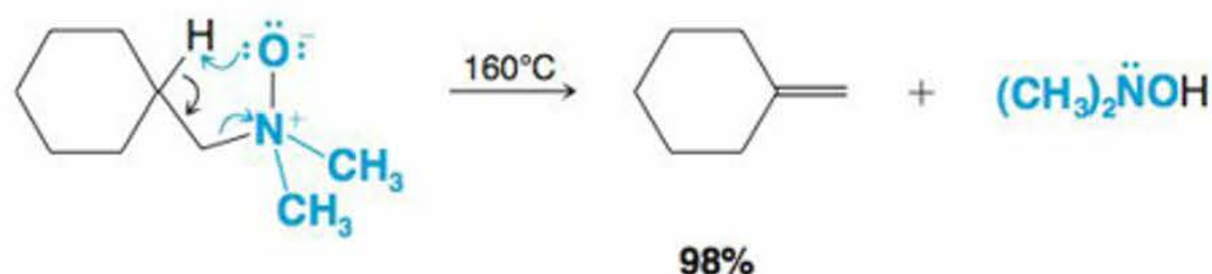
20.12B A Eliminação de Cope

Os óxidos de aminas terciárias sofrem a eliminação de uma dialquilidroxiamina quando eles são aquecidos. A reação é chamada de eliminação de Cope, é uma eliminação do tipo sin e ocorre através de um estado de transição cíclico.



Os óxidos de aminas terciárias são facilmente preparados através do tratamento de aminas terciárias com peróxido de hidrogênio (Seção 20.5A).

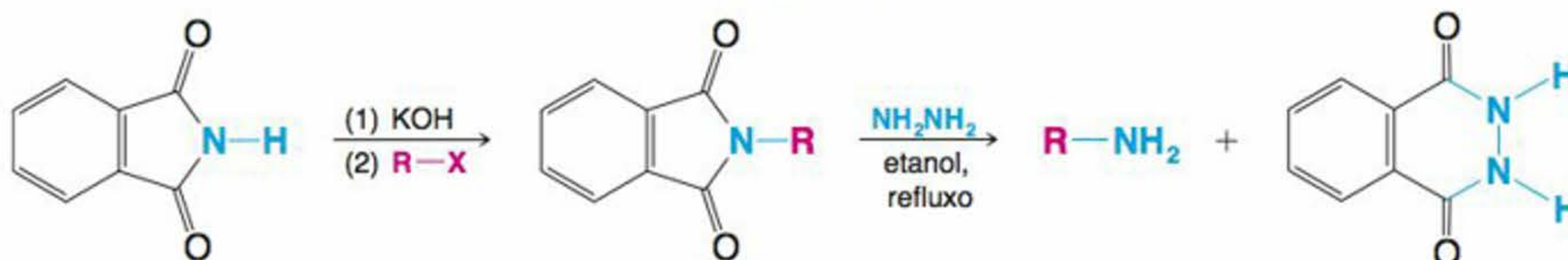
A eliminação de Cope tem utilidade em sínteses. Considere a seguinte síntese do metilenociclo-hexano:



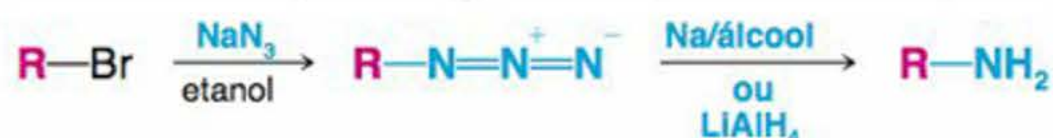
20.13 Resumo das Preparações e Reações de Aminas

Preparação de Aminas

1. Síntese de Gabriel (abordada na Seção 20.4A):



2. Através da redução de alquilazidas (abordada na Seção 20.4A):

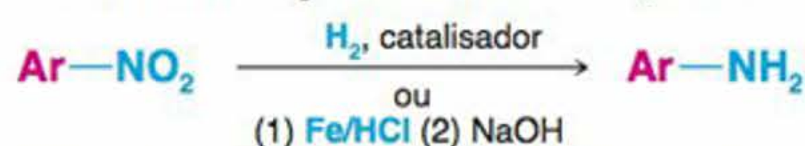


3. Através da aminação de haletos de alquila (abordada na Seção 20.4A):

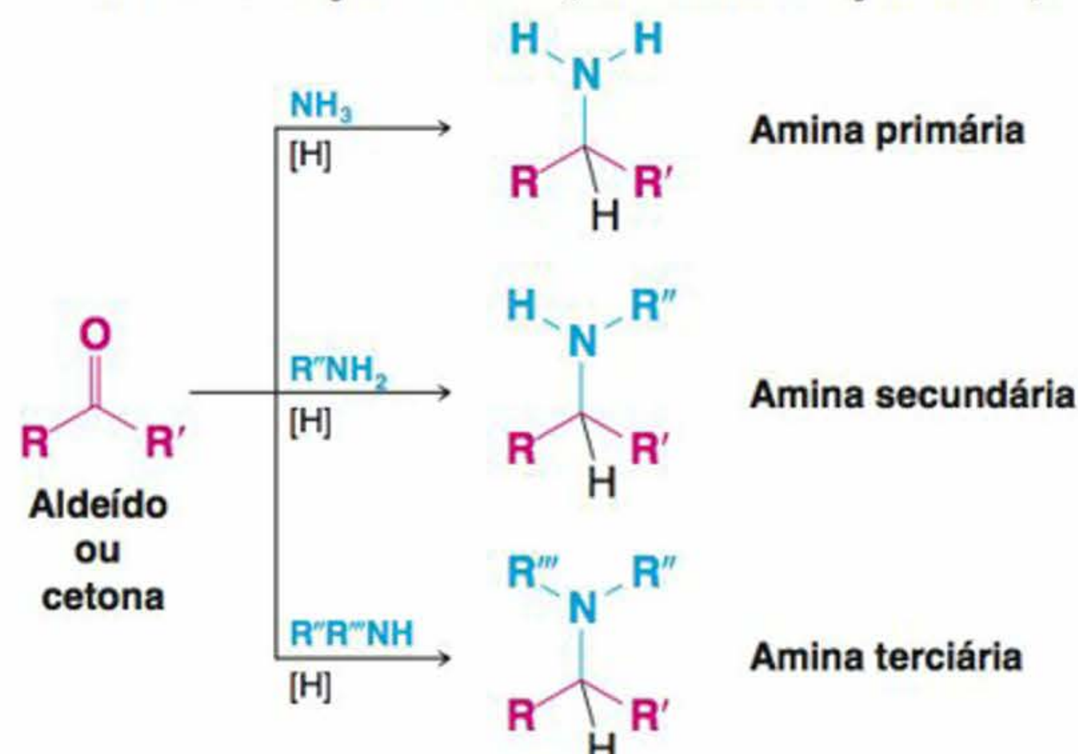


(R = um grupo alquila primário)

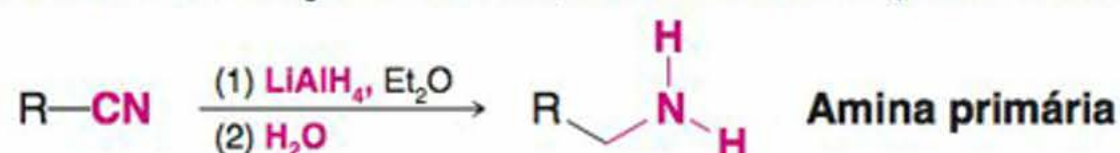
4. Através da redução de nitroarenos (abordada na Seção 20.4B):

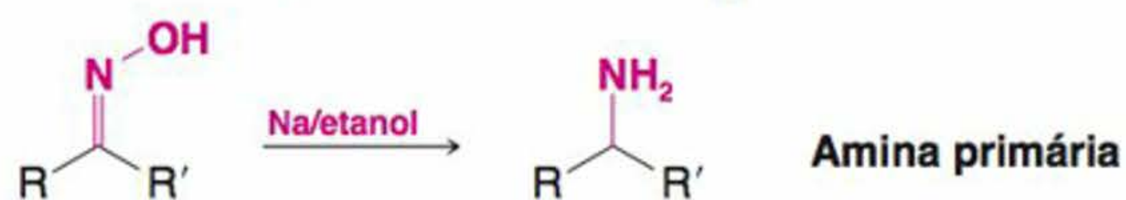


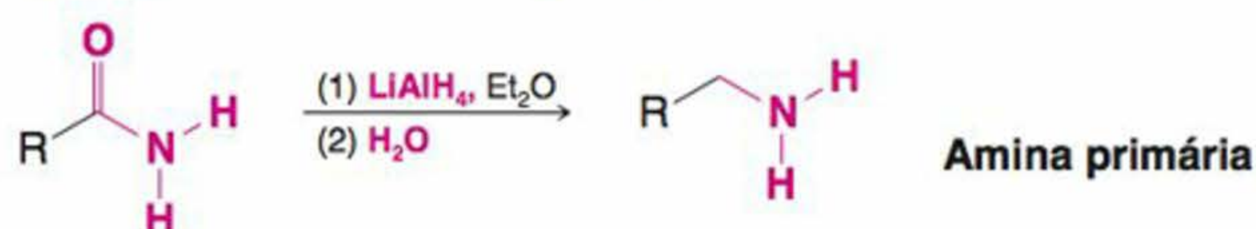
5. Através da aminação redutora (abordada na Seção 20.4C):

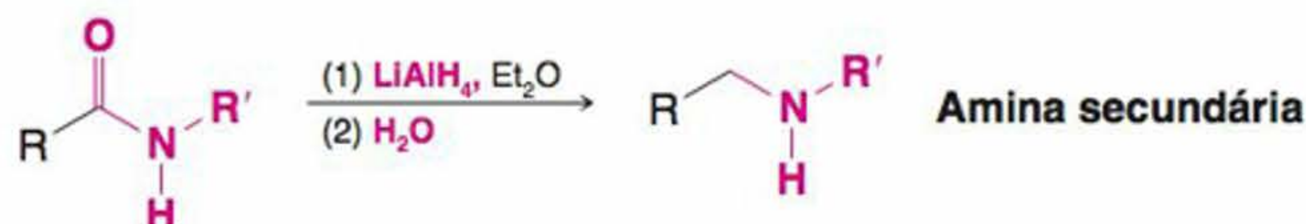


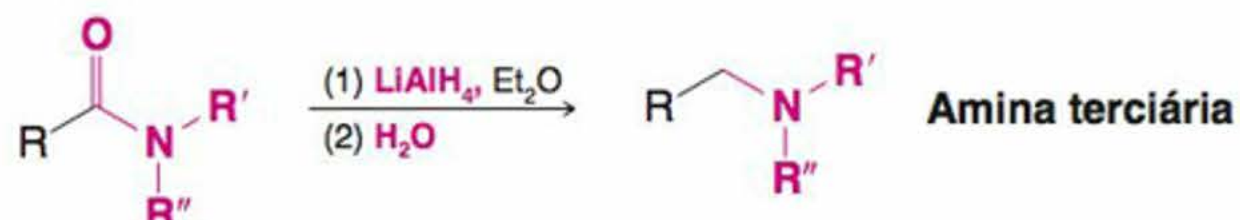
6. Através da redução de nitrilas, oximas e amidas (abordada na Seção 20.4D):





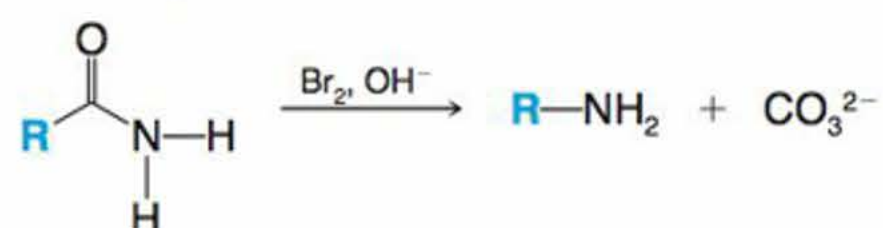




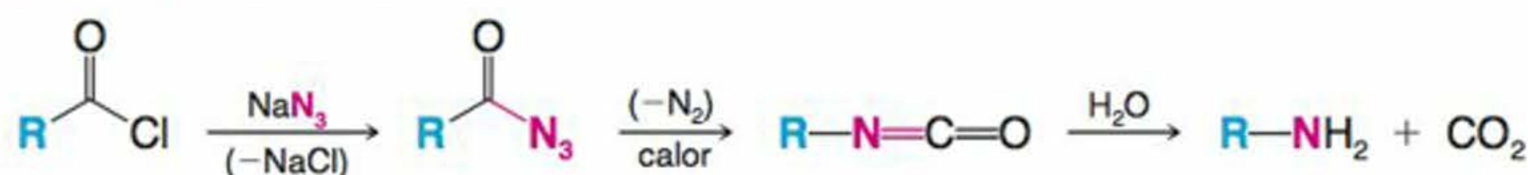


7. Através dos rearranjos de Hofmann e Curtius (abordados na Seção 20.4E):

Rearranjo de Hofmann

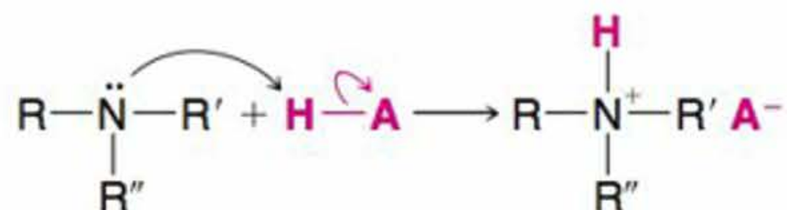


Rearranjo de Curtius



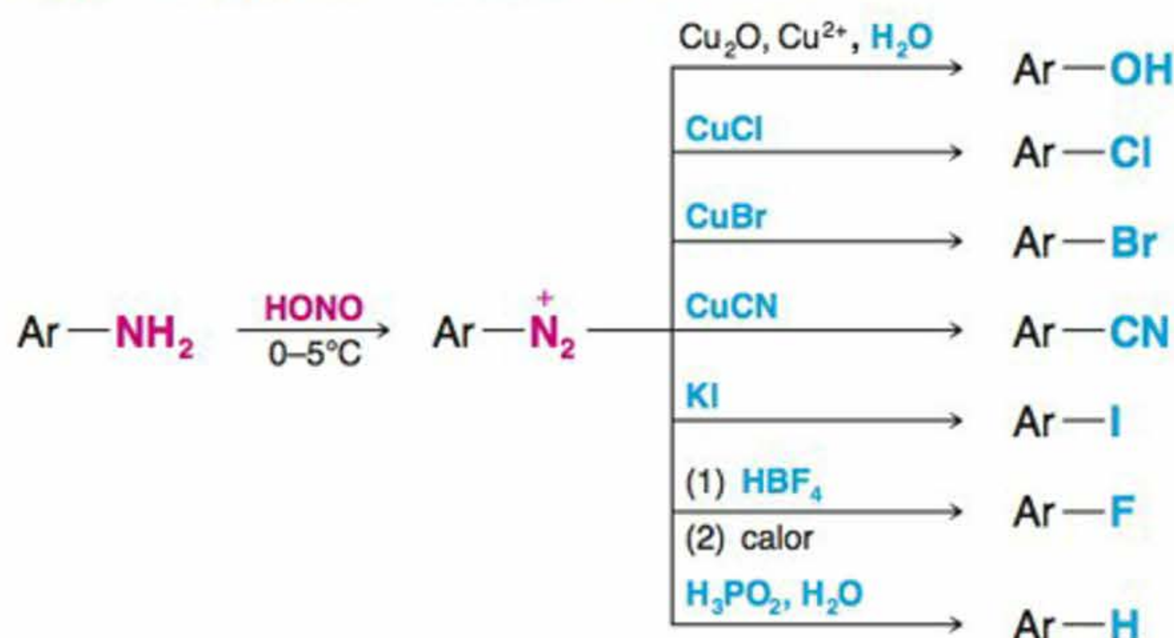
Reações de Aminas

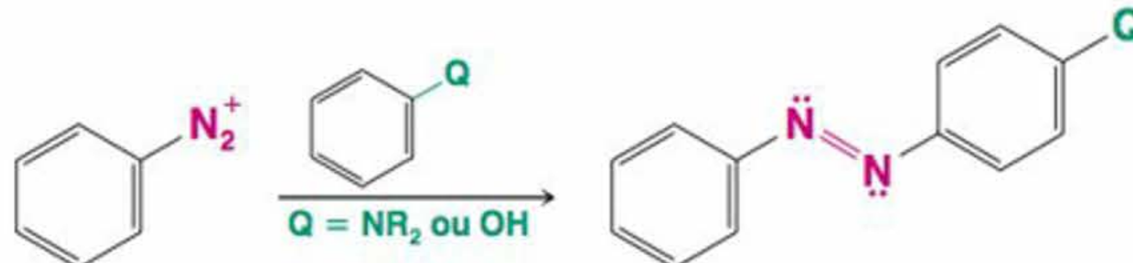
1. Como bases (abordadas na Seção 20.3):



(R, R′, e/ou R″ pode ser alquila, H ou Ar)

2. Diazotação de arilaminas primárias e substituição do grupo diazônio ou acoplamento com esse grupo (abordadas nas Seções 20.7 e 20.8):

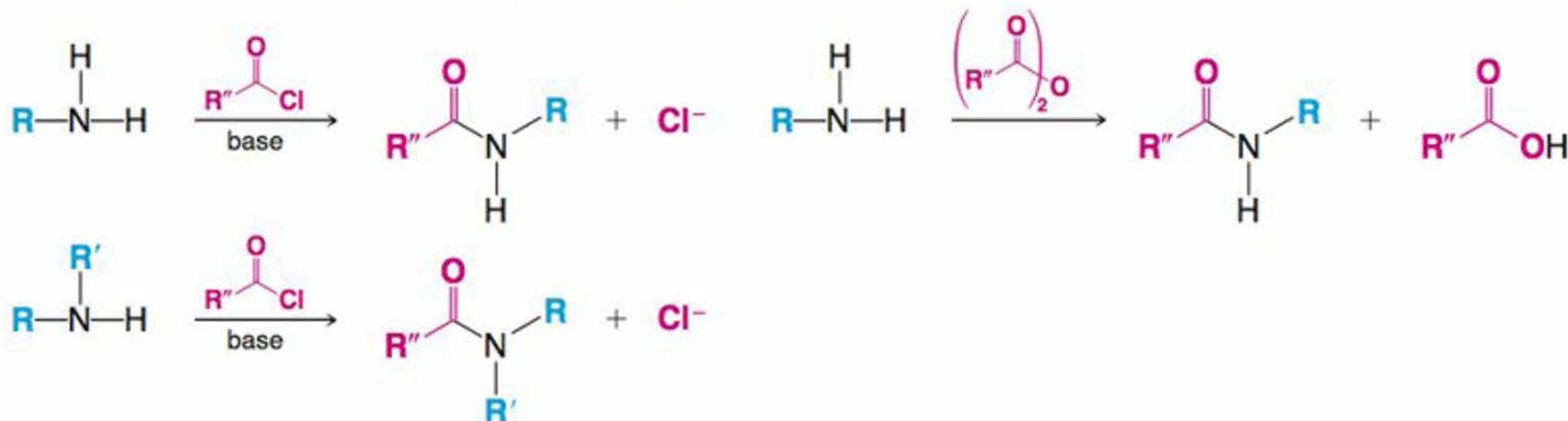




3. Conversão a sulfonamidas (abordada na Seção 20.9):

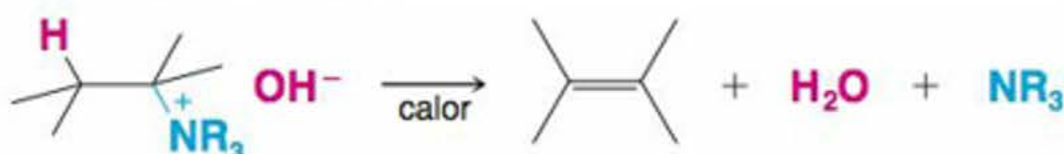


4. Conversão a amidas (abordada na Seção 17.8):

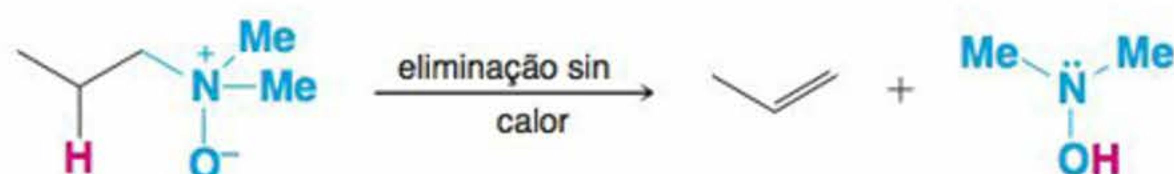


5. Eliminações de Hofmann e de Cope (abordadas na Seção 20.12):

Eliminação de Hofmann



Eliminação de Cope



Termos e Conceitos Fundamentais

Os principais termos e conceitos que estão realçados ao longo do capítulo **impressos em negrito azul** estão definidos no glossário (ao final de cada volume).

Problemas

NOMENCLATURA

20.19 Escreva as fórmulas estruturais para cada um dos seguintes compostos:

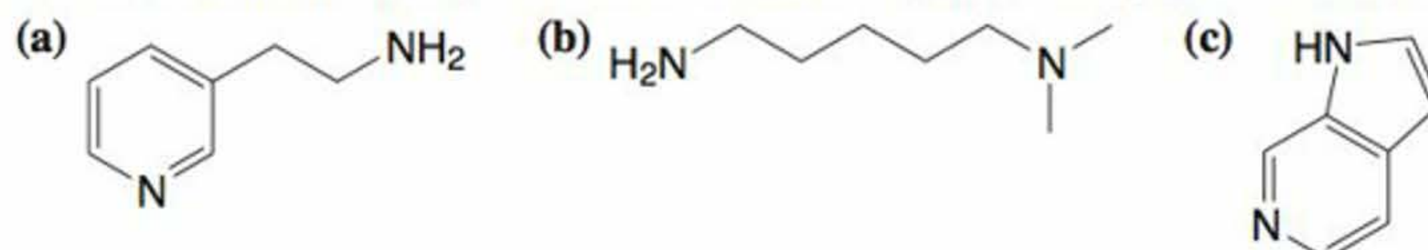
(a) Benzilmetilamina
(b) Triisopropilamina
(c) *N*-Etil-*N*-metilanilina
(d) *m*-Toluidina
(e) 2-Metilpirrol
(f) *N*-Etilpiperidina
(g) Brometo de *N*-etilpiridínio
(h) Ácido 3-piridinocarboxílico
(i) Indol
(j) Acetanilida
(k) Cloreto de dimetilamínio
(l) 2-Metilimidazol
(m) 3-Aminopropan-1-ol
(n) Cloreto de tetrapropilamônio
(o) Pirrolidina
(p) *N*,*N*-Dimetil-*p*-toluidina
(q) 4-Metoxianilina
(r) Hidróxido de tetrametilamônio
(s) Ácido *p*-aminobenzoico
(t) *N*-Metilanilina

20.20 Dê os nomes vulgares ou sistemáticos para cada um dos seguintes compostos:

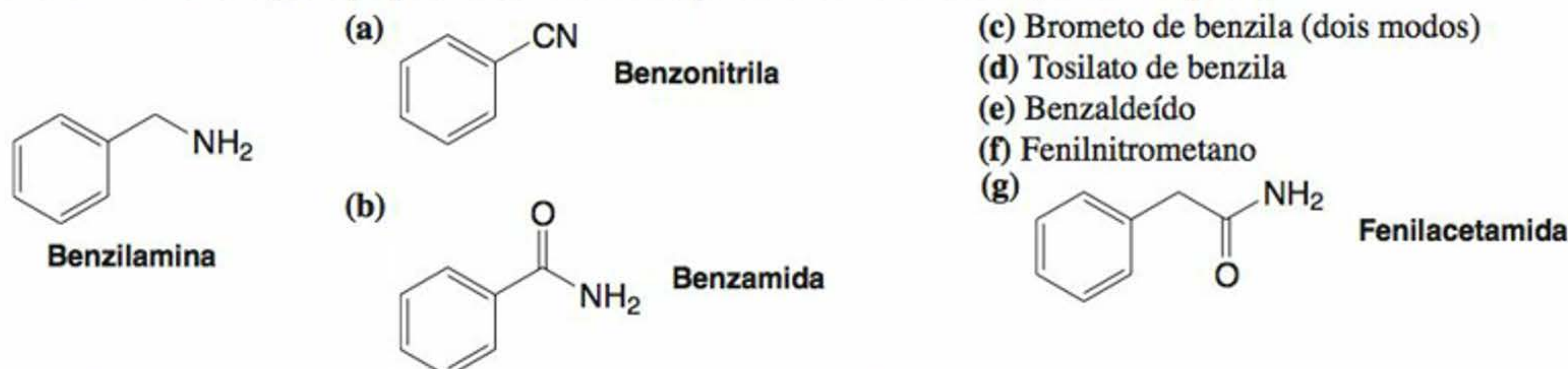
(a) NH_2
(b) H, N, CH_3
(c) $\overset{+}{N}Me_3$ I^-
(d) NH_2, CH_3
(e) NH_2, OCH_3
(f) N, N, H
(g) N, N, NH_2
(h) $\overset{+}{N}H_3$ Cl^-
(i) N
(j) SO_2NH_2
(k) $CH_3\overset{+}{N}H_3$ $CH_3CO_2^-$
(l) HO, NH_2
(m) N, N, N, N, H
(n) N̈, CH_3

SÍNTESE E REATIVIDADE DE AMINAS

20.21 Qual dos átomos de nitrogênio em cada um dos seguintes compostos é o mais básico? Explique suas escolhas.



20.22 Mostre como você pode preparar a benzilamina a partir de cada um dos seguintes compostos:

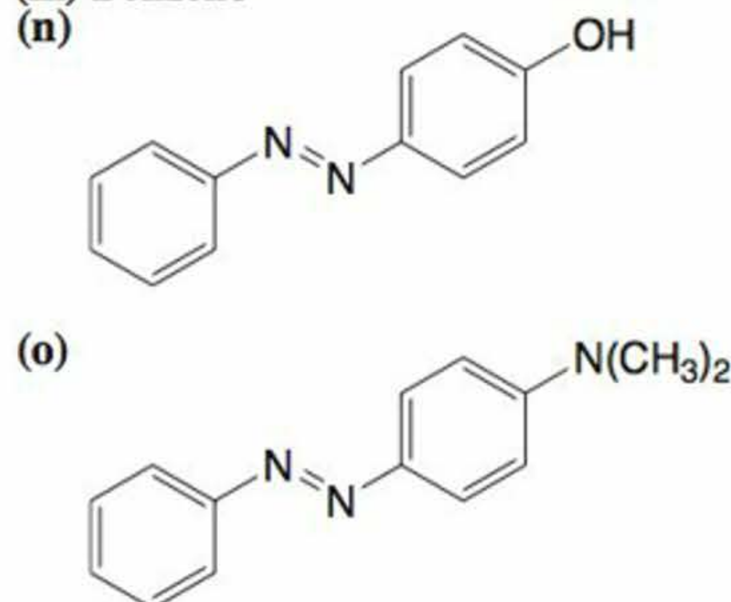


(c) Brometo de benzila (dois modos)
(d) Tosilato de benzila
(e) Benzaldeído
(f) Fenilnitrometano

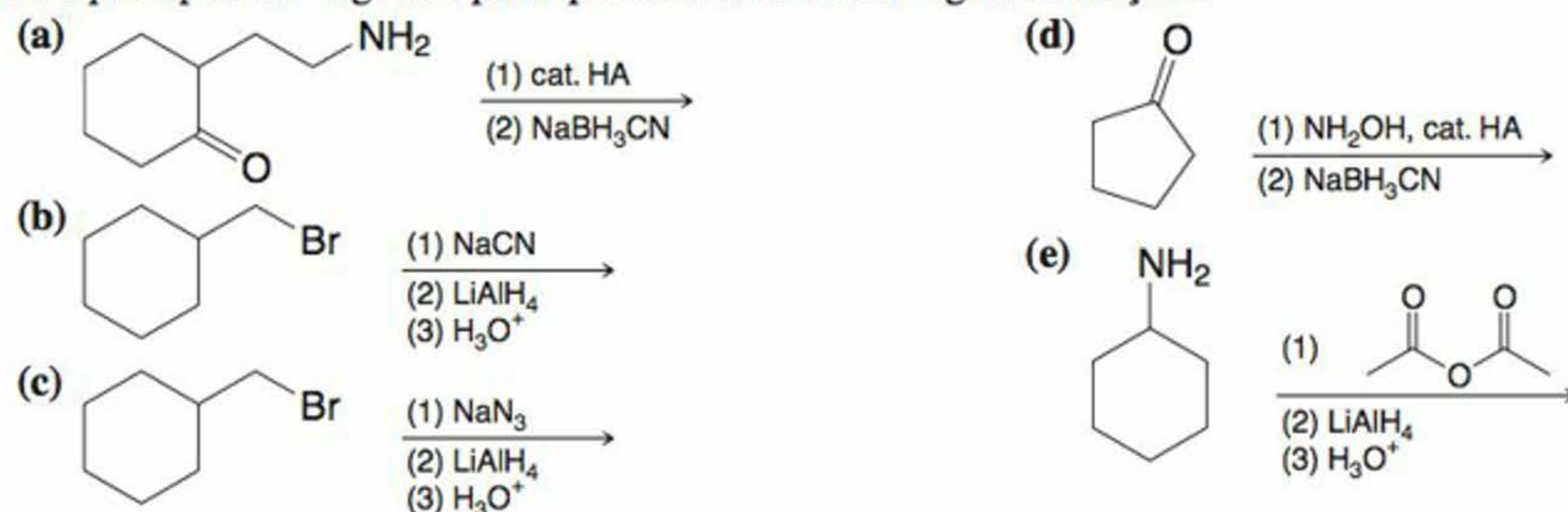
20.23 Mostre como você pode preparar a anilina a partir de cada um dos seguintes compostos:
(a) Benzeno **(b)** Bromobenzeno **(c)** Benzamida

20.24 Mostre como você pode sintetizar cada um dos seguintes compostos a partir do 1-butanol:
(a) Butilamina (livre de aminas secundárias e terciárias)
(b) Pentilamina
(c) Propilamina
(d) Butilmetilamina

20.25 Mostre como você pode converter a anilina em cada um dos compostos vistos a seguir. (Você não precisa repetir as etapas realizadas nos itens anteriores deste problema.)
(a) Acetanilida
(b) *N*-Fenilftalimida
(c) *p*-Nitroanilina
(d) Sulfanilamida
(e) *N,N*-Dimetilanilina
(f) Fluorobenzeno
(g) Clorobenzeno
(h) Bromobenzeno
(i) Iodobenzeno
(j) Benzonitrila
(k) Ácido benzoico
(l) Fenol
(m) Benzeno
(n)
(o)



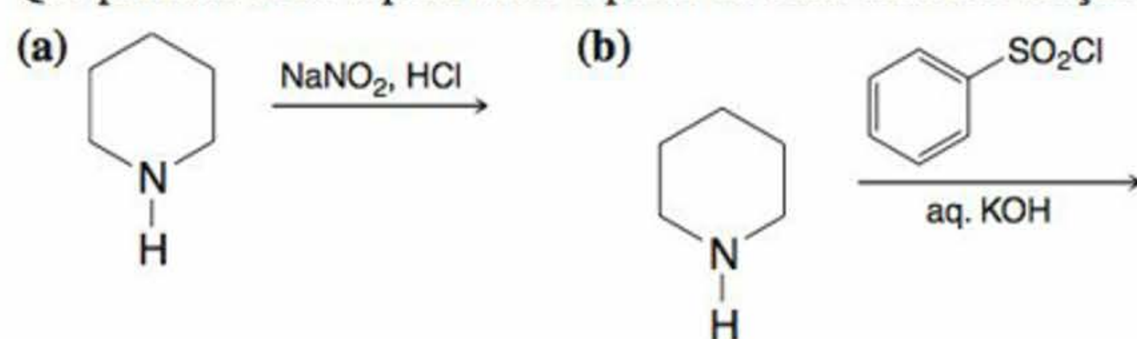
20.26 Indique o produto orgânico principal de cada uma das seguintes reações.



20.27 Que produtos você espera que sejam formados quando cada uma das seguintes aminas reage com solução aquosa de nitrito de sódio e ácido clorídrico?
(a) Propilamina
(b) Dipropilamina
(c) *N*-Propilanilina
(d) *N,N*-Dipropilanilina
(e) *p*-Propilanilina

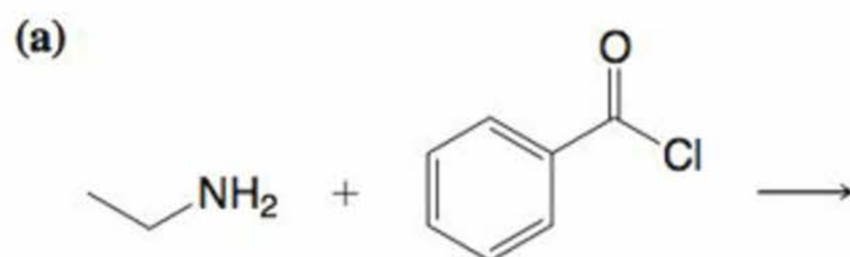
20.28 **(a)** Que produtos você espera que sejam formados quando cada uma das aminas do problema anterior reage com cloreto de benzenossulfonila e excesso de solução aquosa de hidróxido de potássio? **(b)** O que você observa em cada reação? **(c)** O que você observará quando a solução ou mistura resultante é acidificada?

20.29 Que produto você espera obter a partir de cada uma das reações vistas a seguir?

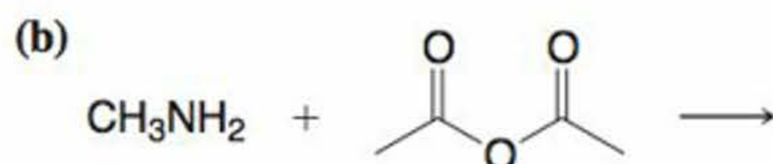


20.30 Dê as estruturas para os produtos de cada uma das seguintes reações:

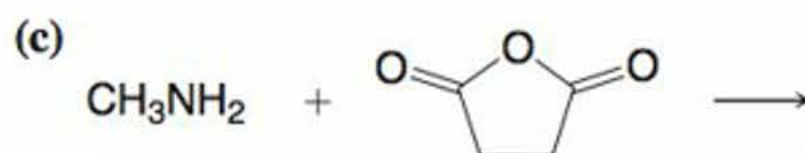
(a)

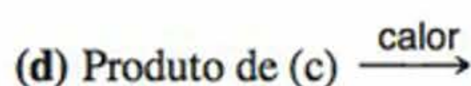


(b)

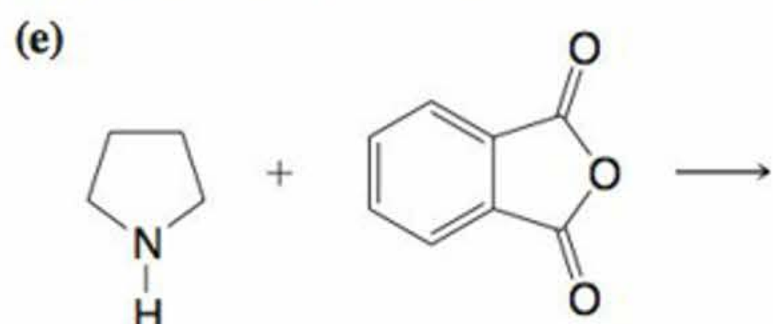


(c)

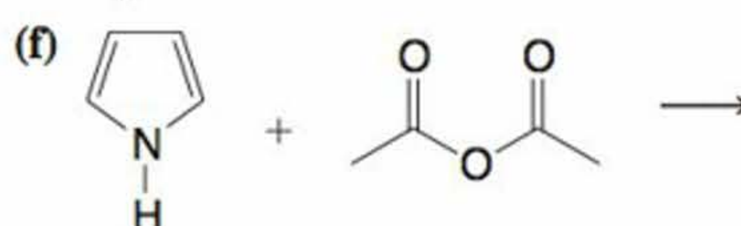


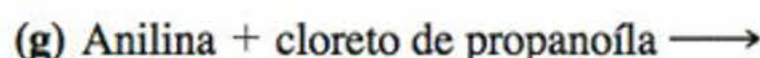


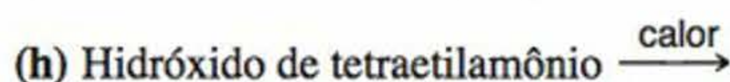
(e)

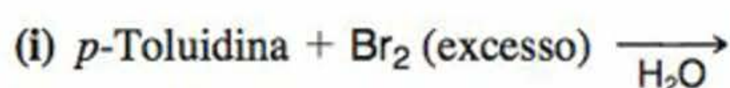


(f)



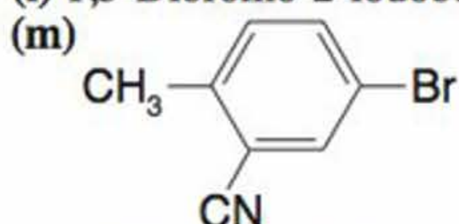




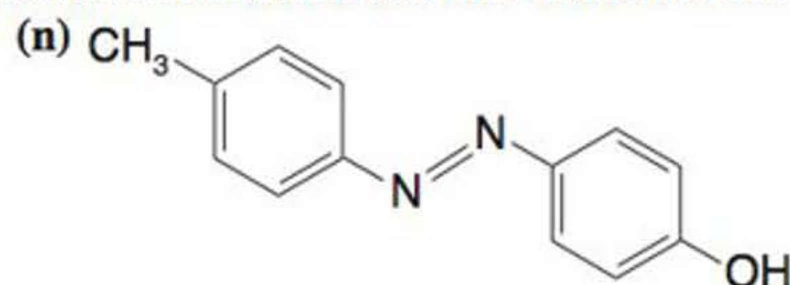


20.31 A partir do benzeno ou do tolueno, esboce uma síntese de cada um dos seguintes compostos utilizando os sais de diazônio como intermediários. (Você não precisa repetir as sínteses realizadas nos itens anteriores deste problema.)

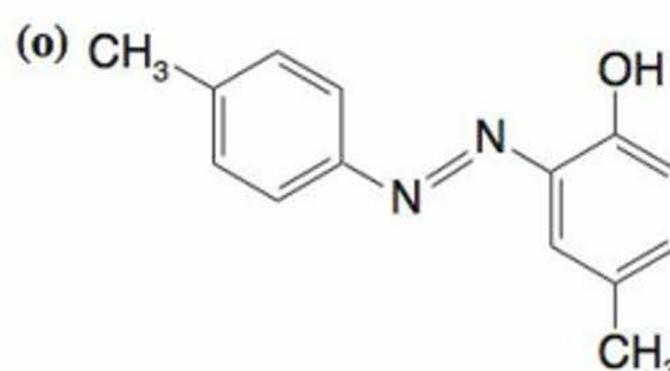
(a) *p*-Fluorotolueno
(b) *o*-Iodotolueno
(c) *p*-Cresol
(d) *m*-Diclorobenzeno
(e) *m*-$C_6H_4(CN)_2$
(f) *m*-Bromobenzonitrila
(g) 1,3-Dibromo-5-nitrobenzeno
(h) 3,5-Dibromoanilina
(i) 3,4,5-Tribromofenol
(j) 3,4,5-Tribromobenzonitrila
(k) Ácido 2,6-dibromobenzoico
(l) 1,3-Dibromo-2-iodobenzeno
(m)



(n)



(o)



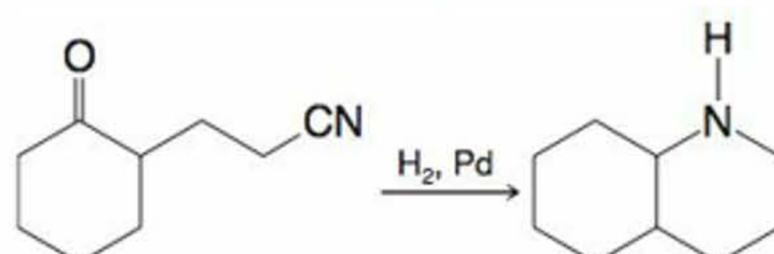
20.32 Escreva as equações para testes químicos simples capazes de distinguir entre

(a) Benzilamina e benzamida
(b) Alilamina e propilamina
(c) *p*-Toluidina e *N*-metilanilina
(d) Ciclo-hexilamina e piperidina
(e) Piridina e benzeno
(f) Ciclo-hexilamina e anilina
(g) Trietilamina e dietilamina
(h) Cloreto de tripropilamínio e cloreto de tetrapropilamônio
(i) Cloreto de tetrapropilamônio e hidróxido de tetrapropilamônio

20.33 Descreva com equações como você pode separar uma mistura de anilina, *p*-cresol, ácido benzoico e tolueno utilizando reagentes normalmente encontrados em laboratório.

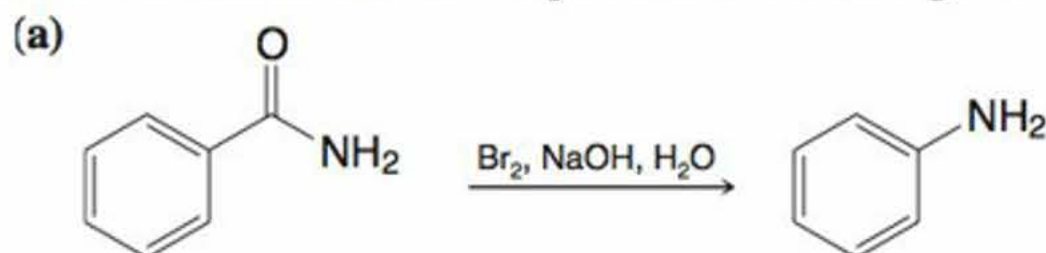
MECANISMOS

20.34 Por meio das reações que estudamos neste capítulo, proponha um mecanismo que explique a seguinte reação:

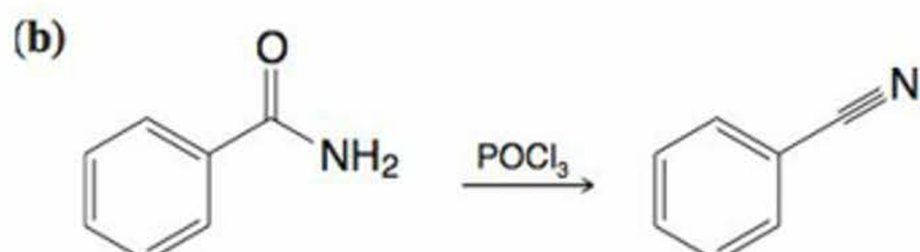


20.35 Dê um mecanismo detalhado para cada uma das seguintes reações:

(a)



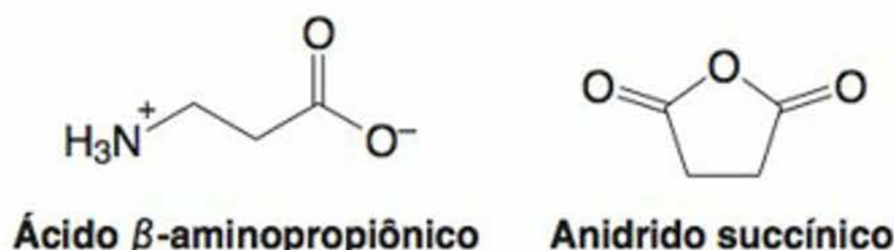
(b)



20.36 Proponha um experimento para testar a afirmação de que a reação de Hofmann é um rearranjo intramolecular, ou seja, é uma reação na qual o grupo migrante R nunca se separa completamente da molécula da amida.

SÍNTESES GERAIS

20.37 Mostre como você pode sintetizar o ácido β-aminopropiônico a partir do anidrido succínico. (O ácido β-aminopropiônico é utilizado na síntese do ácido pantotênico, um precursor da coenzima A.)



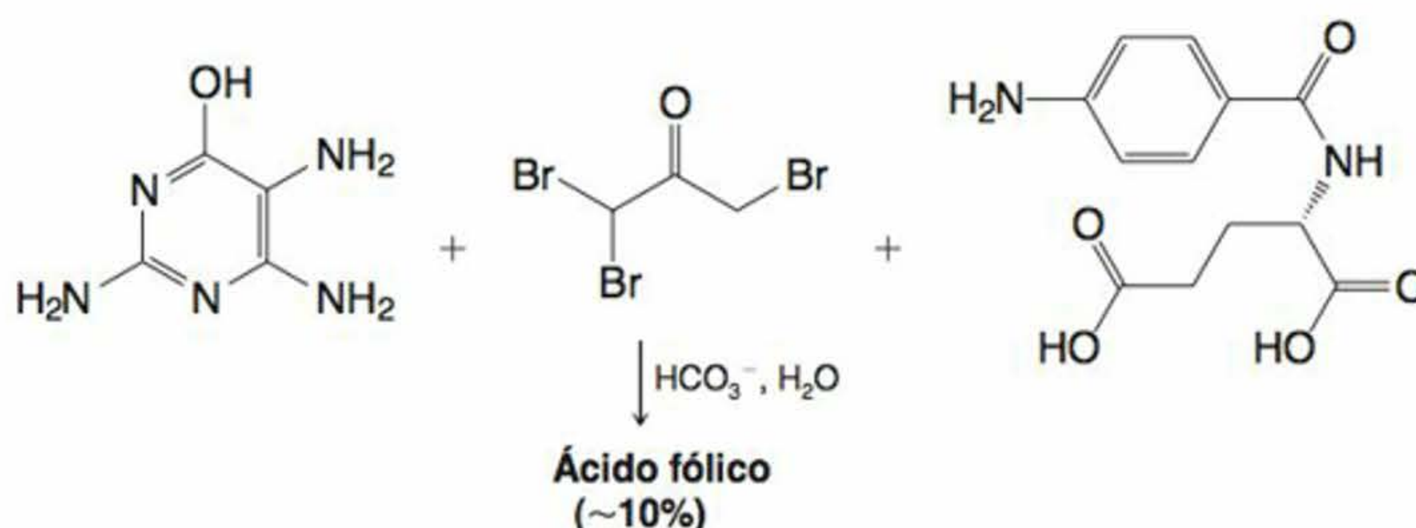
Ácido β-aminopropiônico **Anidrido succínico**

20.38 Mostre como você pode sintetizar cada um dos seguintes compostos a partir dos precursores indicados e de quaisquer outros reagentes necessários:

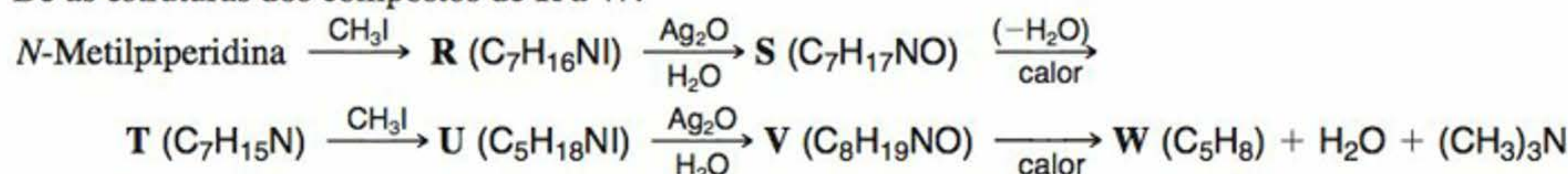
(a) Me_3N^+ $\left(\quad\right)_{10}$ N^+Me_3 $2Br^-$ a partir do 1,10-decanodiol

(b) Brometo de succinilcolina (veja em "A Química de ... Aminas Biologicamente Importantes" na Seção 20.3) a partir do ácido succínico, do 2-bromoetanol e da trimetilamina.

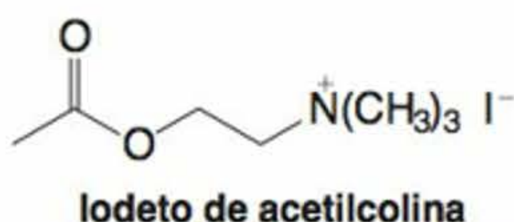
20.39 Uma síntese comercial do ácido fólico consiste em aquecer os três compostos mostrados a seguir com solução aquosa de bicarbonato de sódio. Proponha mecanismos razoáveis para as reações que levam ao ácido fólico. Sugestão: a primeira etapa envolve a formação de uma imina entre o grupo NH_2 na posição inferior direita da amina heterocíclica e a cetona.



20.40 Dê as estruturas dos compostos de **R** a **W**:



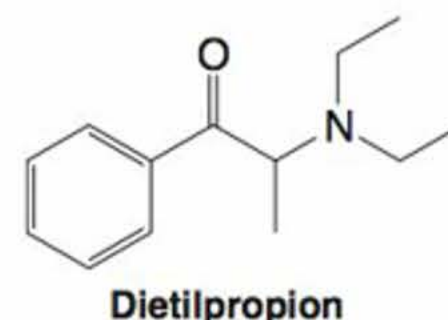
20.41 Proponha uma síntese do iodeto de acetilcolina a partir da dimetilamina, oxirano, iodometano e cloreto de acetila.



Iodeto de acetilcolina

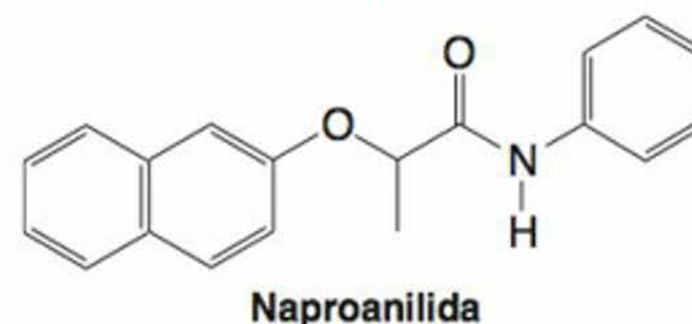
20.42 A etanolamina, $HOCH_2CH_2NH_2$, e a dietanolamina, $(HOCH_2CH_2)_2NH$, são usadas comercialmente para produzir agentes emulsificantes e para absorver gases ácidos. Proponha sínteses para esses dois compostos.

20.43 O dietilpropion (mostrado ao lado) é um composto empregado no tratamento de anorexia. Proponha uma síntese do dietilpropion a partir do benzeno e quaisquer outros reagentes necessários.



Dietilpropion

20.44 A partir do ácido 2-cloropropanoico, anilina e 2-naftol, proponha uma síntese da naproanilida, um herbicida usado nos arrozais na Ásia:



Naproanilida

ESPECTROSCOPIA

20.45 Quando o composto **W** ($C_{15}H_{17}N$) é tratado com cloreto de benzenossulfonila e solução aquosa de hidróxido de potássio, não ocorre nenhuma mudança aparente. A acidificação dessa mistura produz uma solução límpida. O espectro de RMN de ^1H de **W** está mostrado na Fig. 20.7. Proponha uma estrutura para **W**.

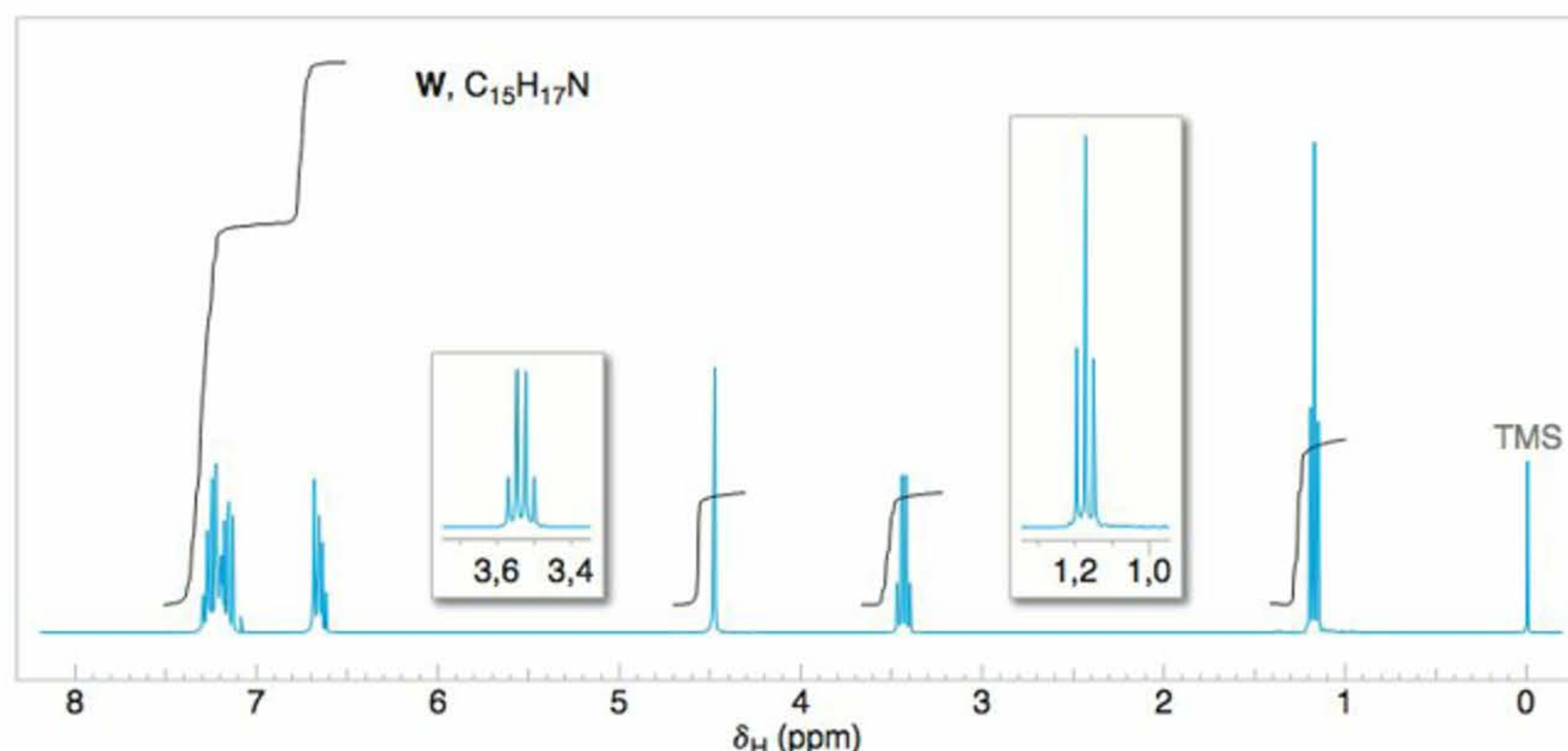
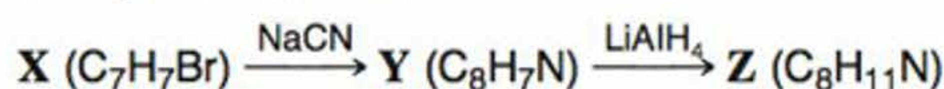


Figura 20.7 Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto **W**, Problema 20.45. As expansões dos sinais não estão em escala nos gráficos inseridos.

20.46 Proponha estruturas para os compostos **X**, **Y** e **Z**:



$$\textbf{X}\ (C_7H_7Br) \xrightarrow{NaCN} \textbf{Y}\ (C_8H_7N) \xrightarrow{LiAlH_4} \textbf{Z}\ (C_8H_{11}N)$$

O espectro de RMN de ^1H de **X** fornece dois sinais, um multipleto em δ 7,3 (5H) e um singleto em δ 4,25 (2H); a região 680–840 cm^{-1} do espectro no IV de **X** mostra picos em 690 e 770 cm^{-1}. O espectro de RMN de ^1H de **Y** é similar àquele de **X**: multipleto em δ 7,3 (5H), singleto em δ 3,7 (2H). O espectro de RMN de ^1H de **Z** está mostrado na Fig. 20.8.

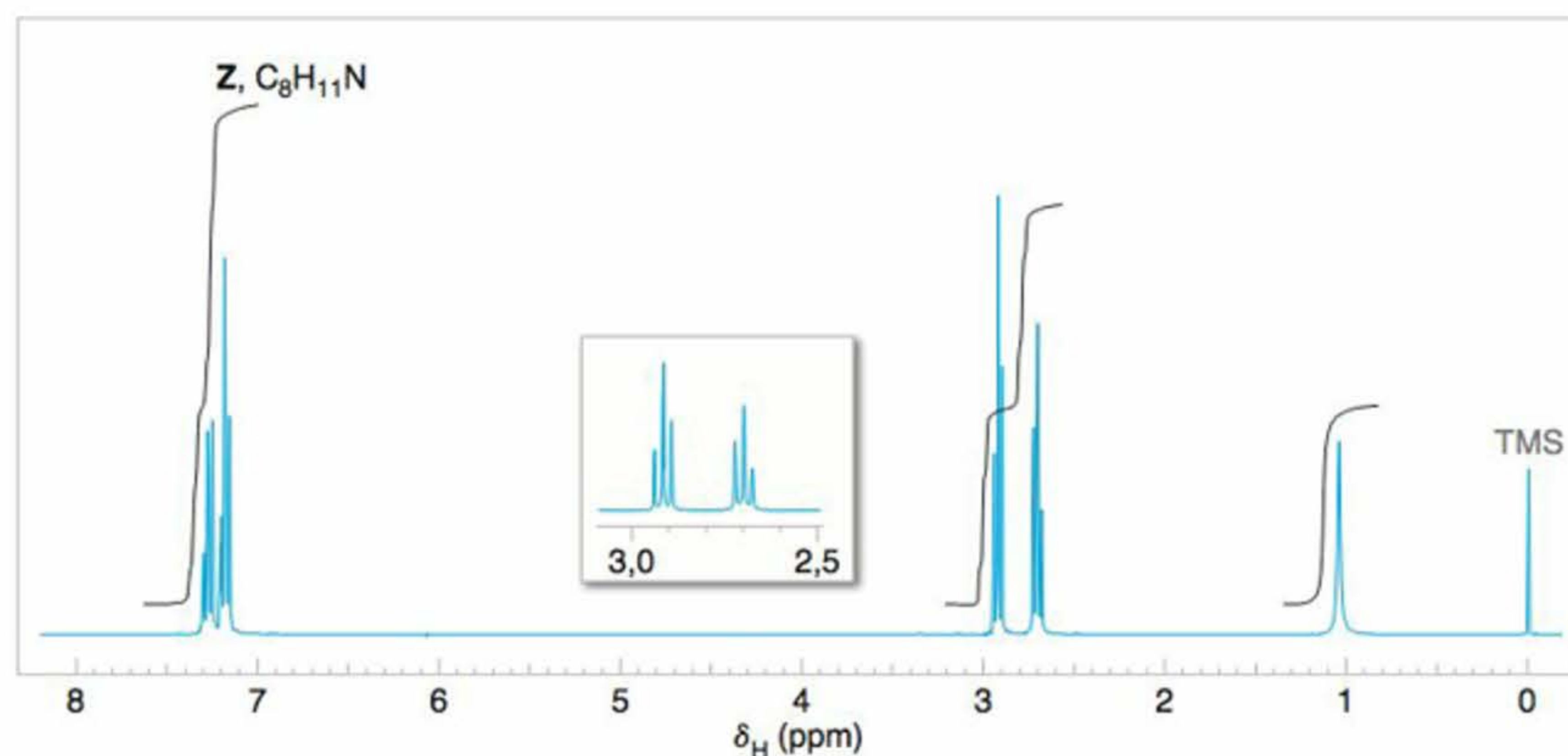


Figura 20.8 Espectro de RMN de ^1H a 300 MHz do composto Z, Problema 20.46. As expansões dos sinais não estão em escala nos gráficos inseridos.

20.47 O composto **A** ($C_{10}H_{15}N$) é solúvel em HCl diluído. O espectro de absorção no IV mostra duas bandas na região 3300–3500 cm^{-1}. O espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado de **A** é fornecido na Fig. 20.9. Proponha uma estrutura para **A**.

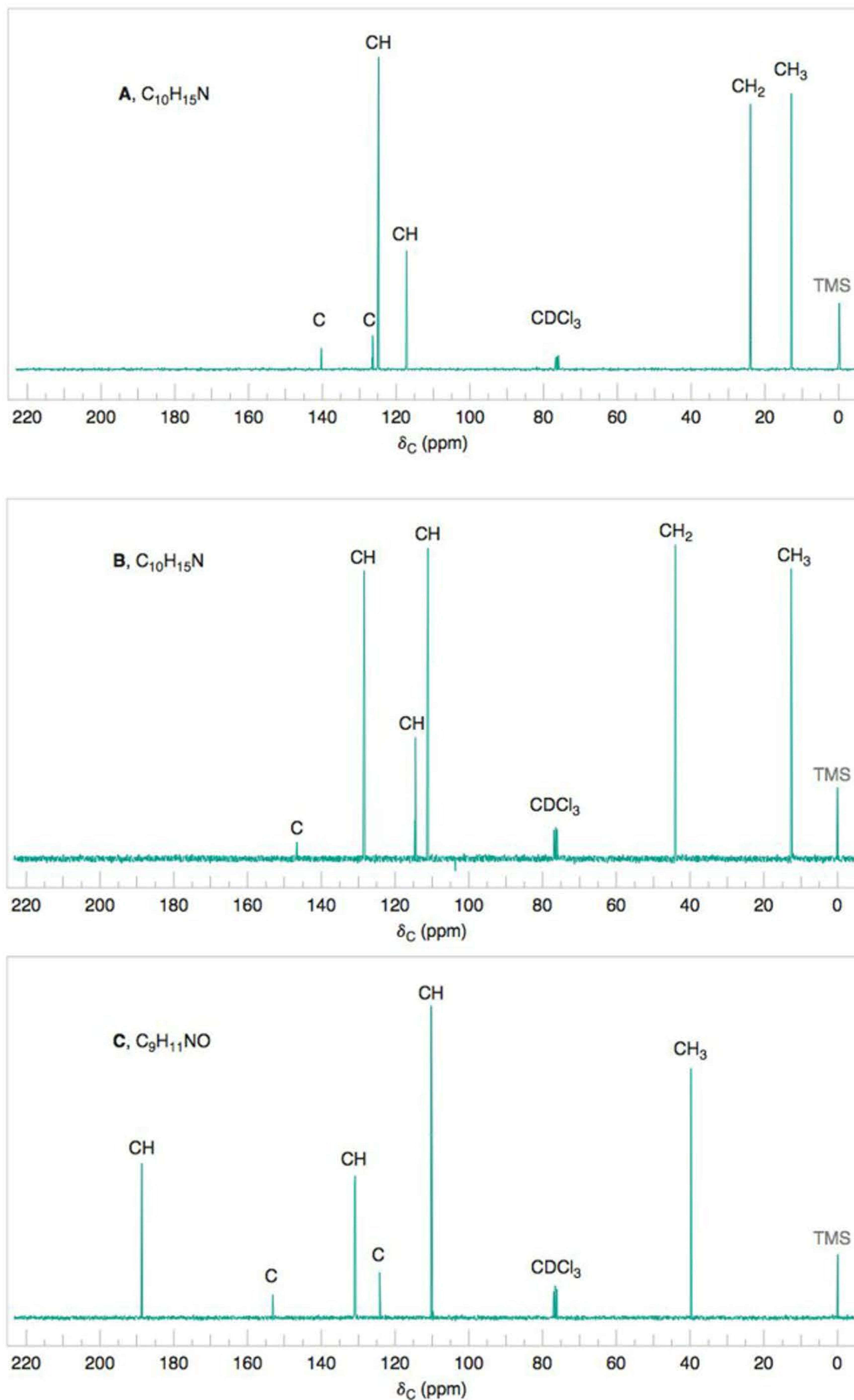


Figura 20.9 Espectros de RMN de ^{13}C totalmente desacoplados dos compostos A, B e C, Problemas 20.47 a 20.49. As informações obtidas dos espectros de RMN de ^{13}C situam-se acima de cada pico.

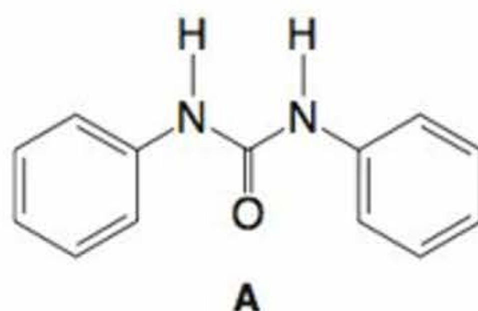
20.48 O composto **B**, um isômero de **A** (Problema 20.47), também é solúvel em HCl diluído. O espectro no IV de **B** não mostra bandas na região 3300–3500 cm^{-1}. O espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado de **B** é fornecido na Fig. 20.9. Proponha uma estrutura para **B**.

20.49 O composto **C** ($C_9H_{11}NO$) fornece um resultado positivo para o teste de Tollens (ele pode ser oxidado a um ácido carboxílico) e é solúvel em HCl diluído. O espectro no IV de **C** mostra uma banda forte próxima a 1695 cm^{-1}, mas não mostra bandas na região 3300–3500 cm^{-1}. O espectro de RMN de ^{13}C totalmente desacoplado de **C** está mostrado na Fig. 20.9. Proponha uma estrutura para **C**.

Problemas de Desafio

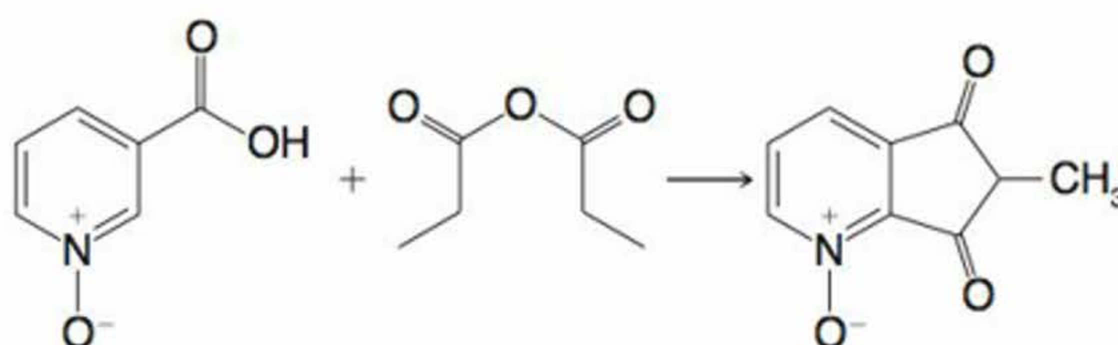
20.50 Quando o isotiocianato de fenila, $C_6H_5N{=}C{=}S$, é reduzido com hidreto de lítio e alumínio, o produto formado apresenta os seguintes dados espectrais:
EM (*m/z*): 107, 106
IV (cm^{-1}): 3330 (pronunciada), 3050, 2815, 760, 700
RMN de ^1H (δ): 2,7 (s, 3H), 3,5 (larga, 1H), 6,6 (d, 2H), 6,7 (t, 1H), 7,2 (t, 2 H)
RMN de ^{13}C (δ): 30 (CH_3), 112 (CH), 117 (CH), 129 (CH), 150 (C)
(a) Qual é a estrutura do produto?
(b) Qual é a estrutura que explica o pico *m/z* 106 e como ele é formado? (É um íon imínio.)

20.51 Quando a *N,N'*-difenilureia (**A**) reage com o cloreto de tosila em piridina, ela leva ao produto **B**.



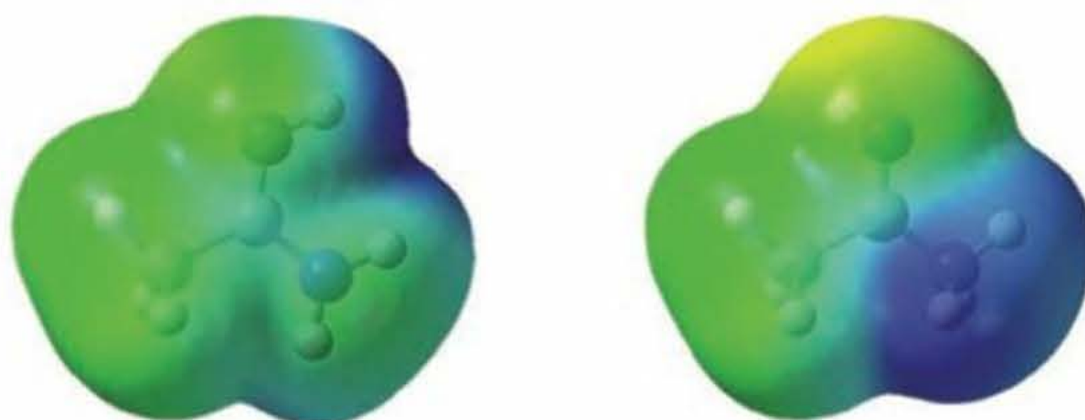
Os dados espectrais de **B** incluem:
EM (*m/z*): 194 $M^{+\cdot}$
IV (cm^{-1}): 3060, 2130, 1590, 1490, 760, 700
RMN de ^1H (δ): apenas 6,9–7,4 (m)
RMN de ^{13}C (δ): 122 (CH), 127 (CH), 130 (CH), 149 (C) e 163(C)
(a) Qual é a estrutura de **B**?
(b) Escreva um mecanismo para a formação de **B**.

20.52 Proponha um mecanismo que explique a ocorrência da seguinte reação:



20.53 Quando a acetona é tratada com amônia anidra na presença de cloreto de cálcio anidro (um agente secante comum), obtém-se o produto cristalino **C** ao se concentrar a fase líquida orgânica da mistura reacional. Os dados espectrais para o produto **C** são os seguintes:
EM (*m/z*): 155 $M^{+\cdot}$, 140
IV (cm^{-1}): 3350 (pronunciada), 2850–1960, 1705
RMN de ^1H (δ): 2,3 (s, 4H), 1,7 (1H; desaparece em D_2O) e 1,2 (s, 12H)
(a) Qual é a estrutura de **C**?
(b) Proponha um mecanismo para a formação de **C**.

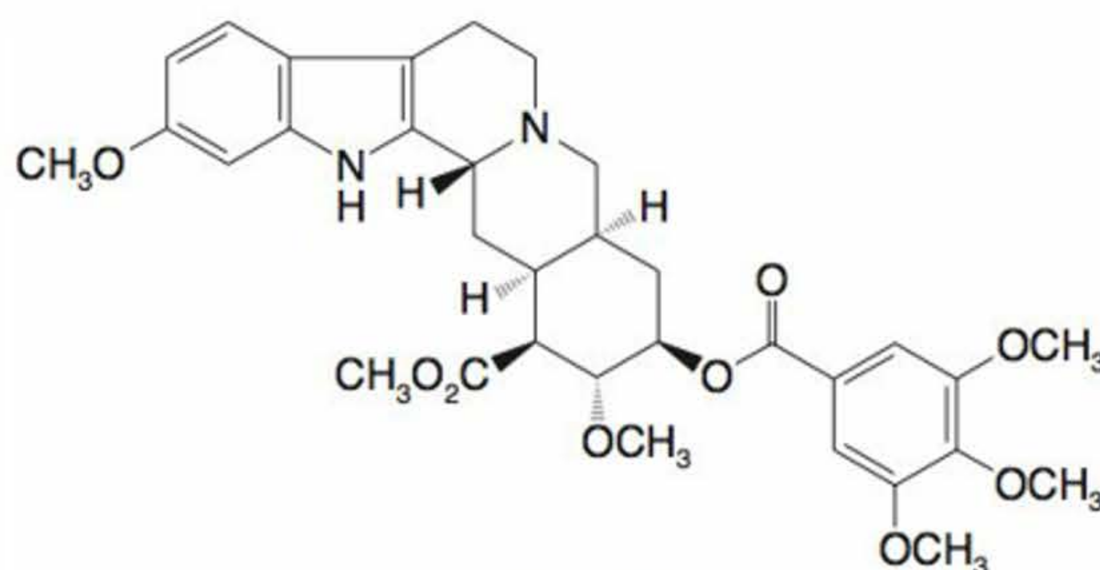
20.54 A diferença na distribuição de carga positiva em uma amida que recebe um próton em seu átomo de oxigênio ou em seu átomo de nitrogênio pode ser visualizada por meio de mapas de potencial eletrostático. Considere os mapas de potencial eletrostático para a acetamida nas suas formas protonadas O—H e N—H mostradas a seguir. Com base nesses mapas de potencial eletrostático, qual é a forma protonada que parece deslocalizar, e logo estabilizar, mais efetivamente a carga formal positiva? Discuta a sua conclusão em termos dos contribuintes de ressonância para as duas formas protonadas possíveis da acetamida.



Acetamida protonada no oxigênio   Acetamida protonada no nitrogênio

Problemas para Trabalho em Grupo

1. A reserpina é um produto natural pertencente à família dos alcaloides (veja o Tópico Especial F no site da LTC Editora). A reserpina foi isolada da raiz indiana *Rauwolfia serpentina*. As aplicações clínicas da reserpina incluem o tratamento da hipertensão e de desordens nervosas e mentais. A síntese da reserpina, que contém seis centros de quiralidade, foi uma realização marcante relatada por R. B. Woodward em 1955. A síntese incorpora várias reações envolvendo aminas e grupos funcionais relacionados contendo nitrogênio, como veremos adiante.



Reserpina

(a) O objetivo das duas primeiras etapas mostradas adiante, antes da formação da amida, é a preparação de uma amina secundária. Desenhe a estrutura dos produtos assinalados como **A** e **B**, da primeira e da segunda reações, respectivamente. Escreva um mecanismo para a formação de **A**.

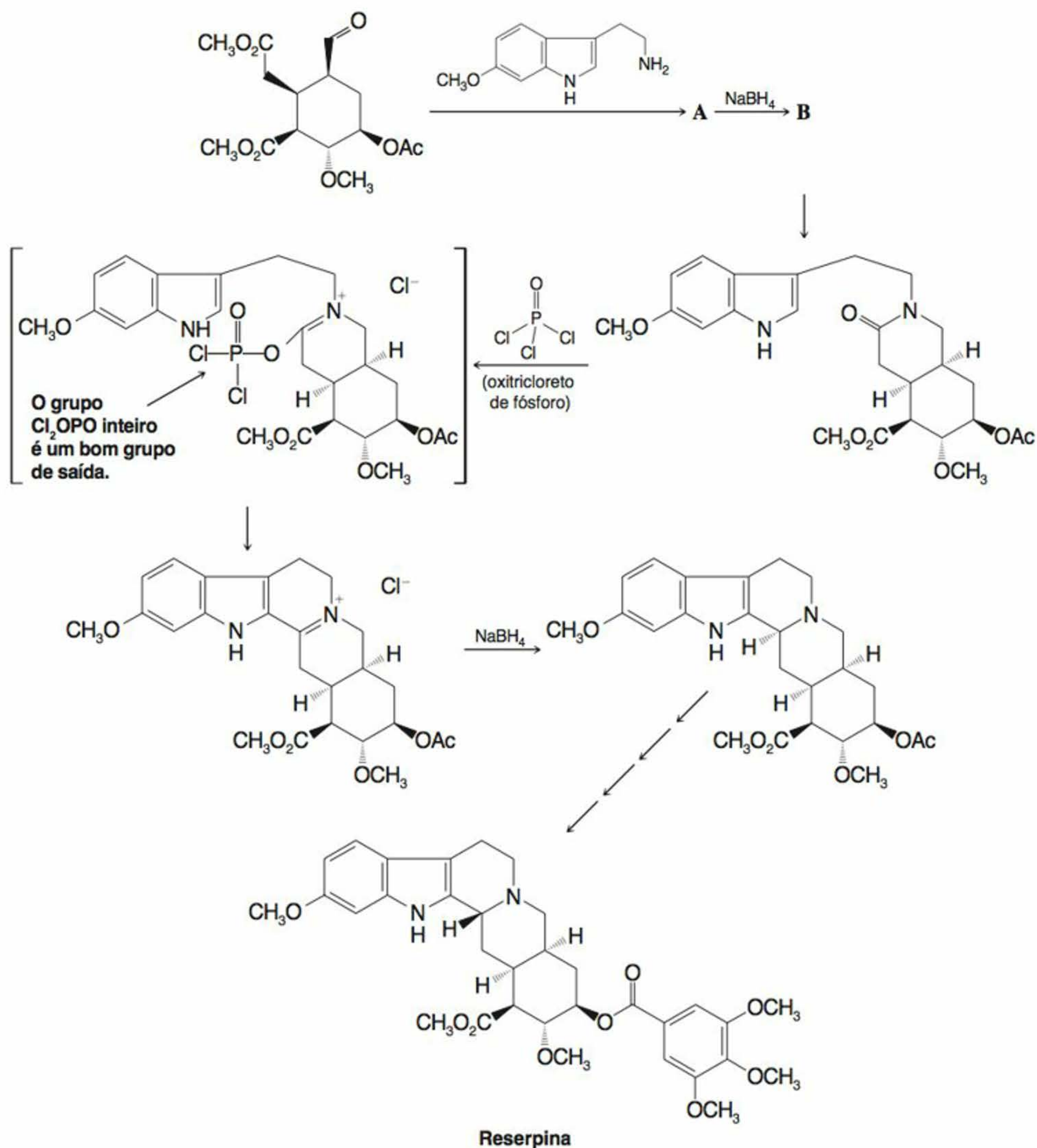
(b) A próxima sequência de reações envolve a formação de uma amina terciária juntamente com o fechamento de um novo anel. Escreva setas curvas para mostrar como o grupo funcional amida reage com o oxicloreto de fósforo ($POCl_3$) para colocar o grupo de saída no intermediário entre colchetes.

(c) O fechamento do anel do intermediário entre colchetes envolve um tipo de reação de substituição aromática eletrofílica característica de anéis indólicos. Identifique a parte da estrutura que contém o anel indólico. Escreva setas de mecanismo para mostrar como o nitrogênio no anel indólico, via conjugação, pode fazer com que os elétrons do carbono adjacente ataquem um eletrófilo. Neste caso, o ataque pelo anel indólico no intermediário entre colchetes é uma reação de adição–eliminação, algo parecido com as reações que ocorrem nas carbonilas contendo grupos de saída.

2. **(a)** Um estudante recebeu uma mistura de dois compostos desconhecidos e foi pedido a ele que os separasse e os identificasse. Um dos compostos era uma amina e o outro era um composto neutro (não era perceptivelmente ácido ou básico). Descreva como você separaria a amina desconhecida do composto neutro utilizando técnicas de extração envolvendo éter dietílico e soluções aquosas de HCl a 5% e $NaHCO_3$ a 5%. A mistura como um todo era solúvel em éter dietílico, mas nenhum dos componentes era solúvel em água em pH 7. Utilizando grupos R em uma amina genérica, escreva as reações para quaisquer etapas ácido–base que você proponha e explique por que o composto de interesse estará na fase etérea ou na fase aquosa em um determinado instante qualquer durante o processo.

(b) Uma vez que a amina foi isolada com sucesso e purificada, ela reagiu com cloreto de benzenossulfonila na presença de solução aquosa de hidróxido de sódio. A reação levou a uma solução que sob acidificação produziu um precipitado. Os resultados que acabamos de descrever constituem um teste (de Hinsberg) para a determinação da classe de uma amina. A que classe de amina pertence o composto desconhecido: primária, secundária ou terciária? Escreva as reações envolvidas para uma amina genérica da classe que você acredita que a sua amina pertença.





Reserpina

(c) A amina desconhecida foi então analisada por IV, RMN e EM. Os dados vistos a seguir foram obtidos. Com base nessas informações, deduza a estrutura da amina desconhecida. Interprete os dados espectrais com base nos aspectos específicos da estrutura que você propôs para a amina.

IV (cm^{-1}): 3360, 3280, 3020, 2962, 1604, 1450, 1368, 1021, 855, 763, 700, 538

RMN de ^{1}H (δ): 1,35 (d, 3H), 1,8 (sl, 2H), 4,1 (q, 1H), 7,3 (m, 5H)

EM (*m/z*): 121, 120, 118, 106 (pico base), 79, 77, 51, 44, 42, 28, 18, 15

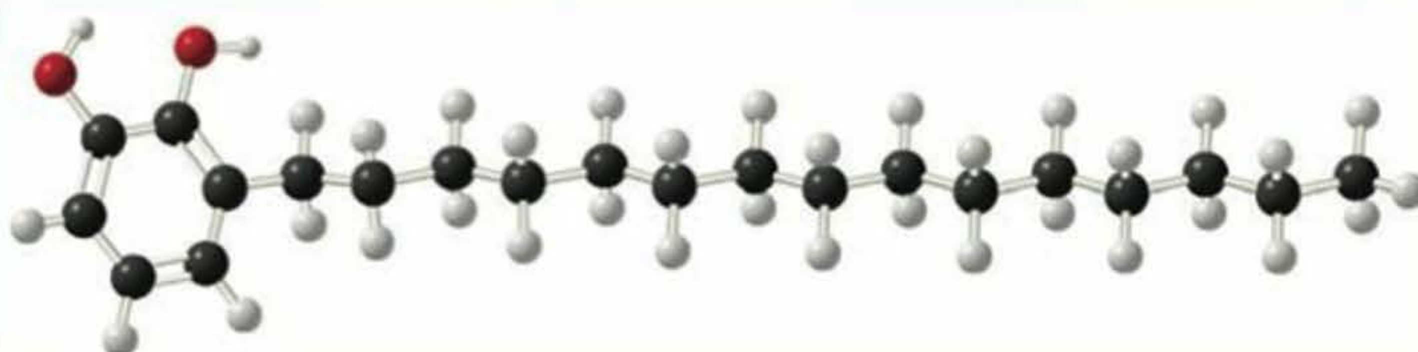
Veja o Tópico Especial *F* no site da LTC Editora.

21

Fenóis e Haletos de Arila

Substituição Aromática Nucleofílica



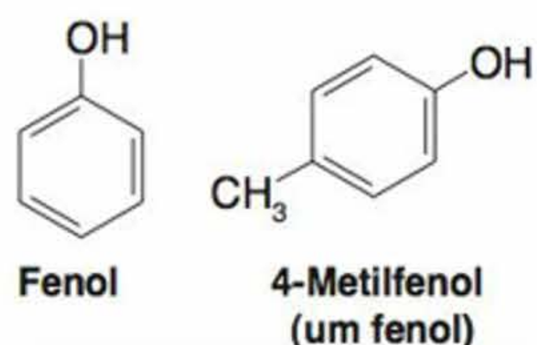


Um fenol que é um agente causticante na hera venenosa.

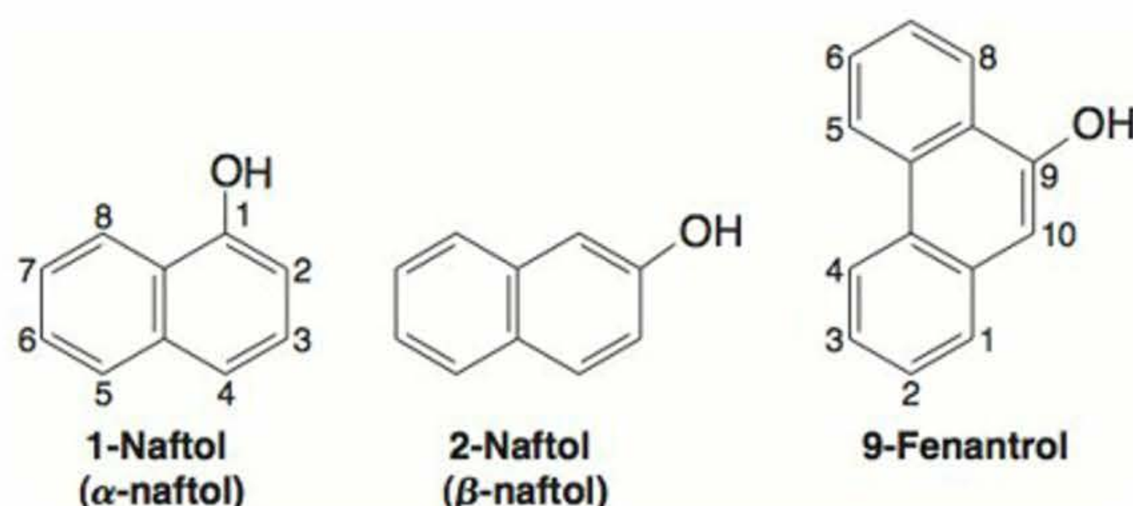
Neste capítulo estudaremos fenóis e haletos de arila. Um fenol possui um grupo hidroxila diretamente ligado a um anel benzênico. Um haleto de arila possui um halogênio diretamente ligado a um anel benzênico. À medida que aprendermos sobre essas classes de compostos aprenderemos algumas novas reações, incluindo a substituição aromática nucleofílica e o rearranjo de Claisen, assim como teremos oportunidade de revisar reações que estudamos previamente. Veremos também que os fenóis desempenham uma grande variedade de papéis na natureza, que vão desde hormônios e antibióticos até agentes causticantes da hera venenosa, como a molécula mostrada no início deste capítulo. Os haletos de arila também possuem importantes propriedades, embora algumas delas, tais como as bifenilas policloradas e polibromadas, provaram que apresentam efeitos nocivos ao meio ambiente. Começamos considerando os fenóis.

21.1 Estrutura e Nomenclatura dos Fenóis

Os compostos que têm um grupo hidroxila diretamente ligado ao anel benzênico são chamados de **fenóis**. Portanto, **fenol** é o nome específico para o hidroxibenzeno, e é o nome geral para a família de compostos derivados do hidroxibenzeno:

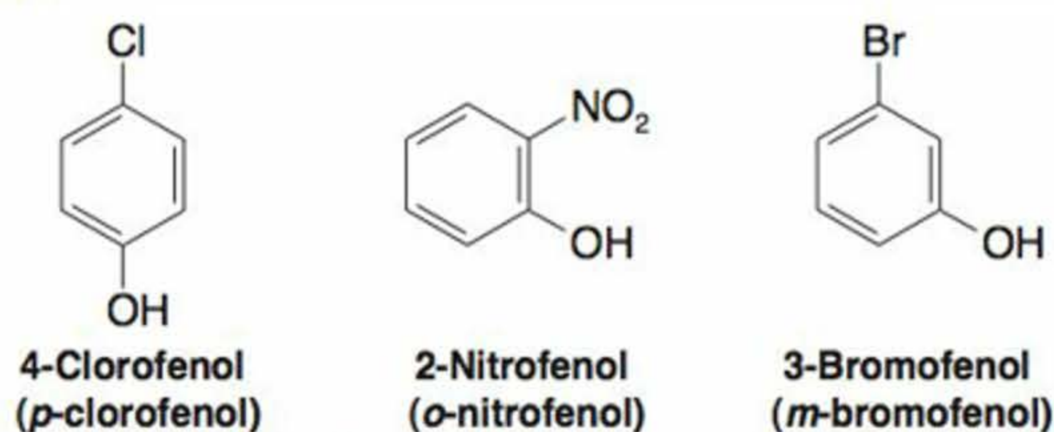


Os compostos que têm um grupo hidroxila ligado a um anel benzenoide policíclico são quimicamente similares aos fenóis, mas eles são chamados de **naftóis** e **fenantróis,** por exemplo:

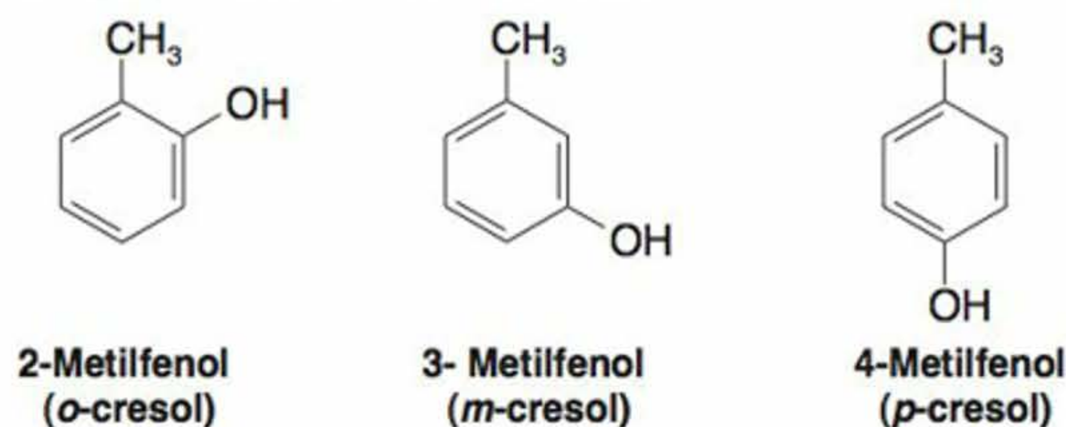


21.1A Nomenclatura dos Fenóis

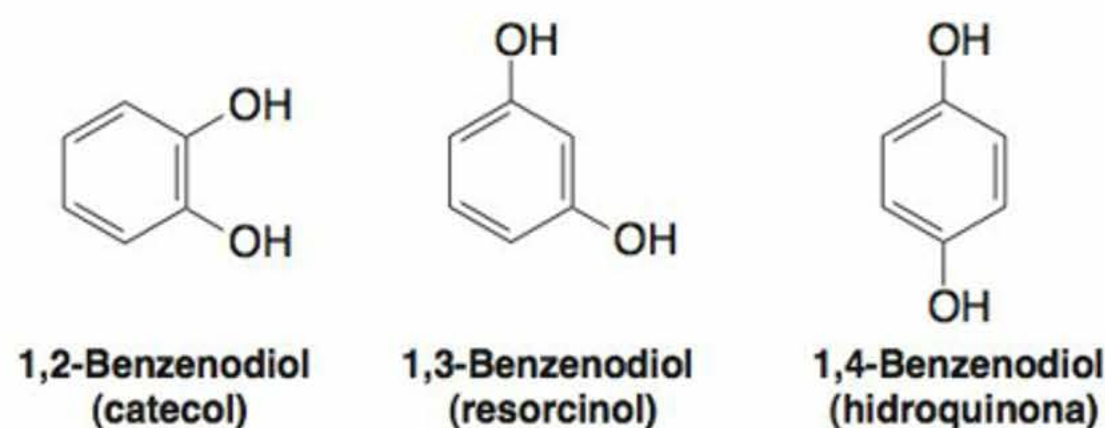
Estudamos a nomenclatura de alguns dos fenóis no Capítulo 14. Em muitos compostos, *fenol* é o nome base:



Os metilfenóis são normalmente chamados de *cresóis:*

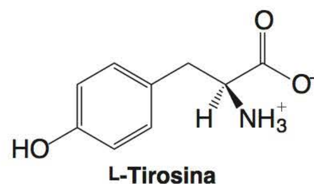


Os benzenodióis também têm nomes comuns:

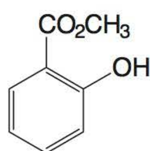


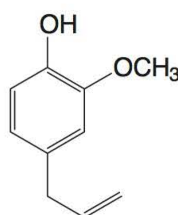
21.2 *Fenóis de Ocorrência Natural*

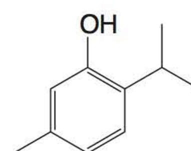
Os fenóis e compostos relacionados são largamente encontrados na natureza. A tirosina é um aminoácido encontrado nas proteínas. (Veja em "A Química de ... A Incorporação do Iodo na Biossíntese da Tiroxina" no Capítulo 15.) O salicilato de metila é encontrado no óleo de pirola, o eugenol é encontrado no óleo de cravos e o timol é encontrado no tomilho.



L-Tirosina

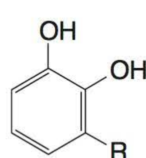




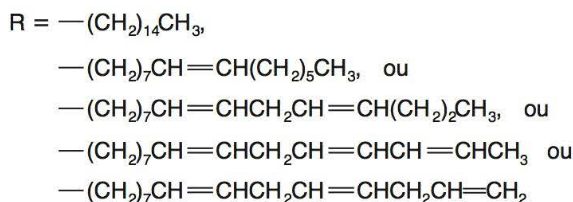


Salicilato de metila (óleo de pirola) **Eugenol (óleo de cravos)** **Timol (tomilho)**

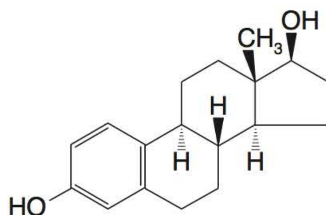
Os urushióis são agentes causticantes (vesicantes) encontrados na hera venenosa.



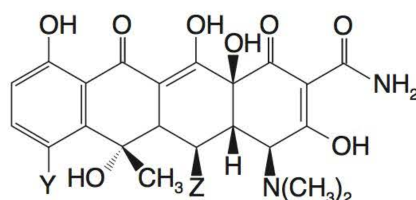
Urushióis



O estradiol é um hormônio sexual feminino e as tetraciclinas são antibióticos importantes.



Estradiol



Tetraciclinas
(Y = Cl, Z = H; Aureomicina)
(Y = H, Z = OH; Terramicina)

21.3 *Propriedades Físicas dos Fenóis*

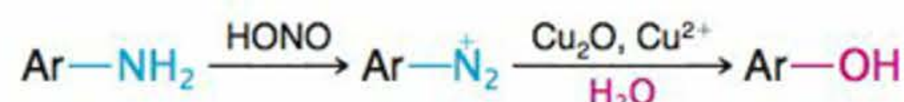
A presença dos grupos hidroxila em suas moléculas significa que os fenóis são semelhantes aos alcoóis (Seção 11.2) em alguns aspectos. Por exemplo, eles são capazes de formar ligações de hidrogênio intermoleculares fortes, o que faz com que os fenóis tenham pontos de ebulição mais altos do que os hidrocarbonetos de mesma massa molecular. O fenol (peb 182°C) tem um ponto de ebulição mais de 70°C mais elevado do que o do tolueno (peb 110,6°C), mesmo os dois compostos possuindo quase a mesma massa molecular. Os fenóis apresentam também solubilidade modesta em água em virtude de sua habilidade em formar ligações de hidrogênio fortes com moléculas da água.

21.4 Síntese dos Fenóis

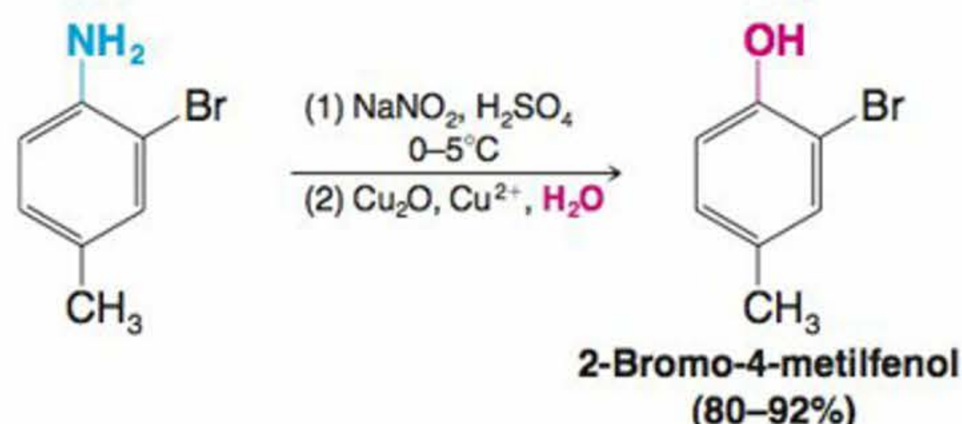
21.4A Síntese em Laboratório

A síntese de laboratório mais importante de fenóis é através da hidrólise dos sais de arenodiazônio (Seção 20.7E). Esse método é altamente versátil, e as condições necessárias para a etapa de diazotação e para a etapa de hidrólise são brandas. Isso significa que outros grupos presentes no anel são improváveis de serem afetados.

Reação Geral



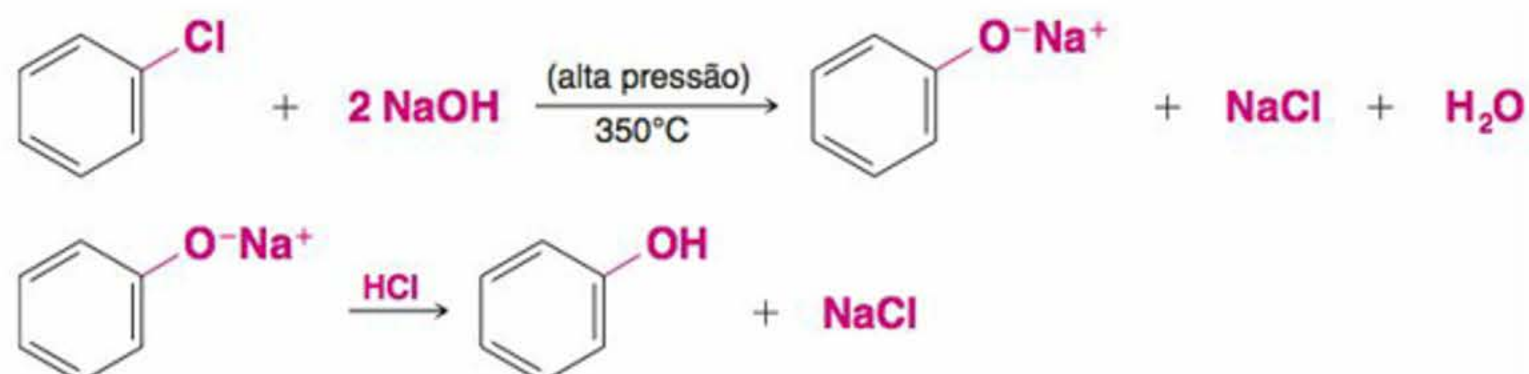
Exemplo Específico



21.4B Sínteses Industriais

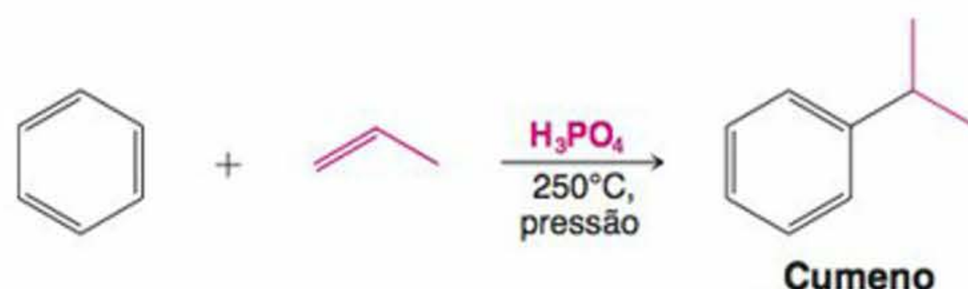
O fenol é um produto químico industrial altamente importante; ele serve como matéria-prima para um grande número de produtos comerciais, variando da aspirina até uma variedade de plásticos. A produção mundial de fenol (que algumas vezes é chamado na indústria de ácido carbólico) é de mais de 3 milhões de toneladas por ano. Vários métodos têm sido utilizados para sintetizar o fenol comercialmente.

1. **Hidrólise do Clorobenzeno (Processo da Dow).** Nesse processo o clorobenzeno é aquecido a 350°C (sob alta pressão) com hidróxido de sódio aquoso. A reação produz o fenóxido de sódio, que, após acidificação, produz o fenol. O mecanismo para a reação provavelmente envolve a formação de benzino (Seção 21.11B):



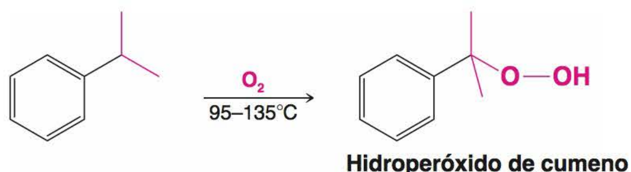
2. **A partir do Hidroperóxido de Cumeno.** Esse processo ilustra o melhor da química industrial. Como um todo, esse é um método para converter dois compostos orgânicos relativamente baratos—benzeno e propeno—em dois compostos de valor elevado—fenol e acetona. A única outra substância consumida no processo é o oxigênio do ar. A maior parte da produção mundial de fenol atualmente é baseada nesse método. A síntese começa com a alquilação de Friedel-Crafts do benzeno com o propeno para produzir o cumeno (isopropilbenzeno):

Reação 1



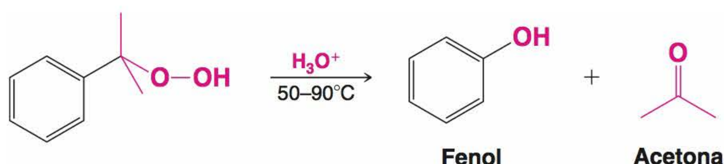
O cumeno é, então, oxidado ao hidroperóxido de cumeno:

Reação 2

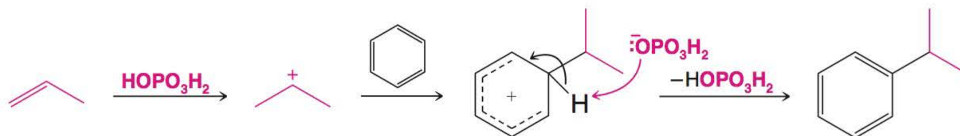


Finalmente, quando tratado com ácido sulfúrico 10%, o hidroperóxido de cumeno sofre um rearranjo hidrolítico que produz o fenol e a acetona:

Reação 3

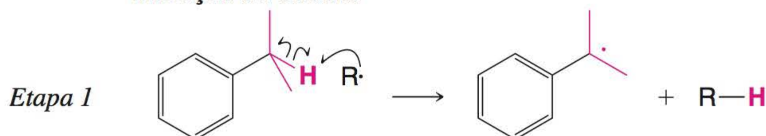


O mecanismo de cada uma das reações na síntese do fenol a partir do benzeno e do propeno via hidroperóxido de cumeno necessita de alguns comentários. A primeira reação é uma reação familiar. O cátion isopropila gerado pela reação do propeno com o ácido (H_3PO_4) alquila o benzeno em uma substituição eletrofílica de Friedel–Crafts típica:

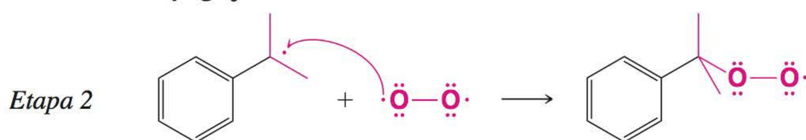


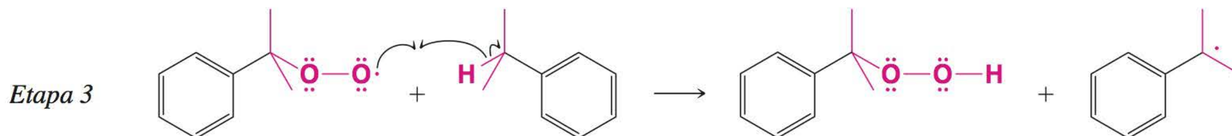
A segunda reação é uma reação radicalar em cadeia. Um iniciador radicalar abstrai o átomo de hidrogênio benzílico do cumeno, produzindo um radical benzílico terciário. Então, uma reação em cadeia com o oxigênio, que existe como um dirradical paramagnético no estado fundamental, produz o hidroperóxido de cumeno:

Iniciação da Cadeia



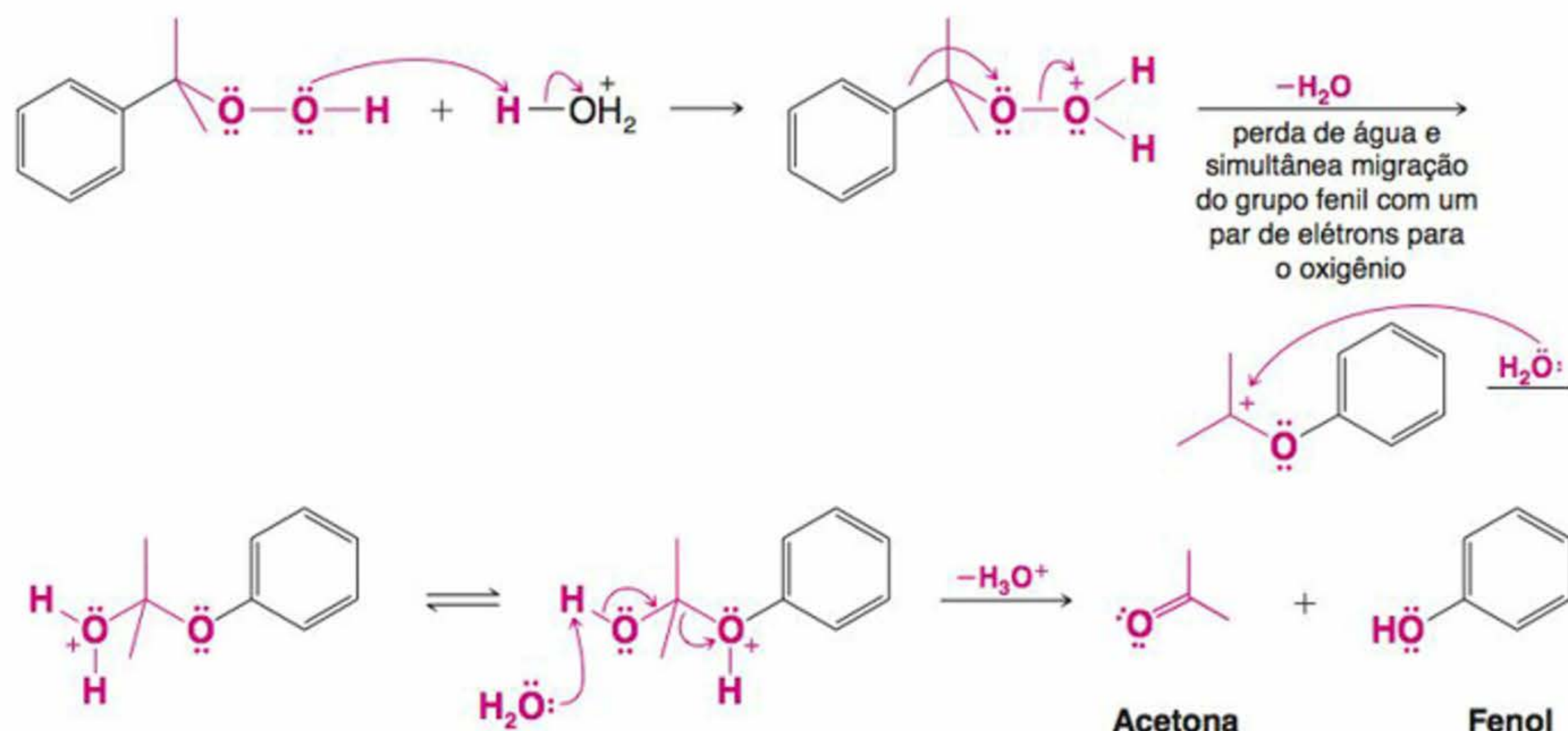
Propagação da Cadeia





A reação continua com as etapas 2, 3, 2, 3 etc.

A terceira reação—o rearranjo hidrolítico—é semelhante aos rearranjos de carbocátion que estudamos anteriormente. Nesse caso, no entanto, o rearranjo envolve a migração de um grupo fenila para *um átomo de oxigênio catiônico*. Os grupos fenila têm uma tendência muito maior em migrar para um centro catiônico do que os grupos metila. As seguintes equações mostram todas as etapas do mecanismo.



A segunda e terceira etapas do mecanismo podem, na realidade, ocorrer ao mesmo tempo; isto é, a perda de H_2O e a migração do grupo C_6H_5— podem ser consertadas.

21.5 *Reações de Fenóis como Ácidos*

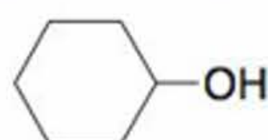
21.5A A Força dos Fenóis como Ácidos

Apesar de os fenóis serem estruturalmente similares aos alcoóis, eles são ácidos muito mais fortes. Os valores de pK_a da maioria dos alcoóis são da ordem de 18. No entanto, como vemos na Tabela 21.1, os valores de pK_a dos fenóis são menores do que 11.

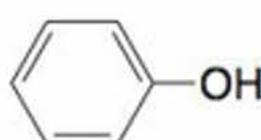
TABELA 21.1 Constantes de Acidez de Fenóis

Nome	pK_a (em H_2O a 25°C)	Nome	pK_a (em H_2O a 25°C)
Fenol	9,89	3-Nitrofenol	8,28
2-Metilfenol	10,20	4-Nitrofenol	7,15
3-Metilfenol	10,01	2,4-Dinitrofenol	3,96
4-Metilfenol	10,17	2,4,6-Trinitrofenol (ácido pícrico)	0,38
2-Clorofenol	8,11	1-Naftol	9,31
3-Clorofenol	8,80	2-Naftol	9,55
4-Clorofenol	9,20		
2-Nitrofenol	7,17		

Vamos comparar dois compostos *superficialmente* similares, o ciclo-hexanol e o fenol:



Ciclo-hexanol
pK_a = 18



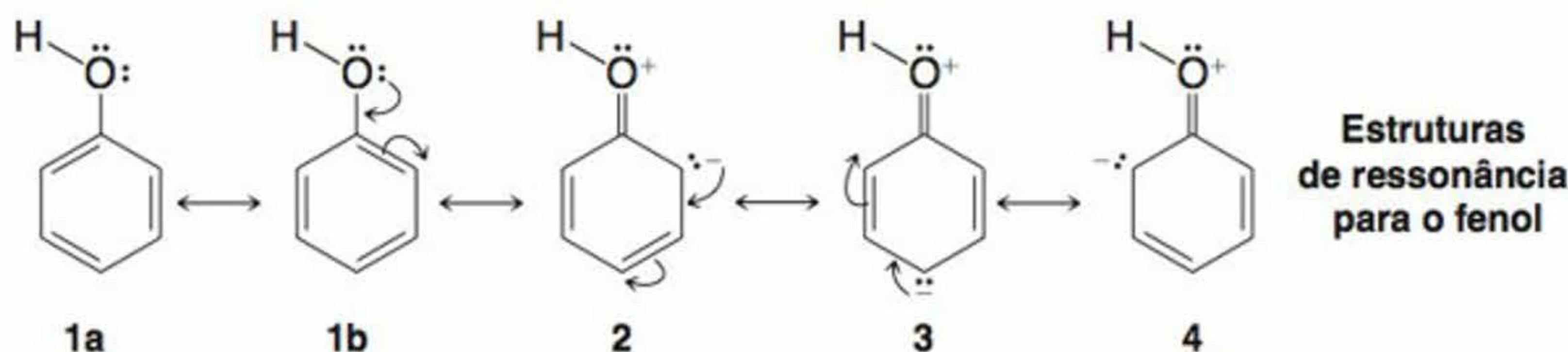
Fenol
pK_a = 9,89

Apesar de o fenol ser um ácido fraco quando comparado com um ácido carboxílico como o ácido acético (pK_a = 4,76), o fenol é um ácido muito mais forte do que o ciclo-hexanol (por um fator de oito unidades de pK_a).

Os resultados experimentais e teóricos têm mostrado que a maior acidez do fenol deve-se basicamente a uma distribuição de carga elétrica no fenol que faz com que o oxigênio do —OH seja mais positivo; portanto, o próton é mantido menos fortemente. Na realidade, o anel benzênico do fenol age como se ele fosse um grupo retirador de elétrons em comparação ao anel do ciclo-hexano do ciclo-hexanol.

Podemos entender esse efeito observando que o átomo de carbono que sustenta o grupo hidroxila no fenol é hibridizado sp^2, enquanto no ciclo-hexano ele é hibridizado sp^3. Por causa do seu maior caráter *s*, os átomos de carbono hibridizados sp^2 são mais eletronegativos do que os átomos de carbono hibridizados sp^3 (Seção 3.8A).

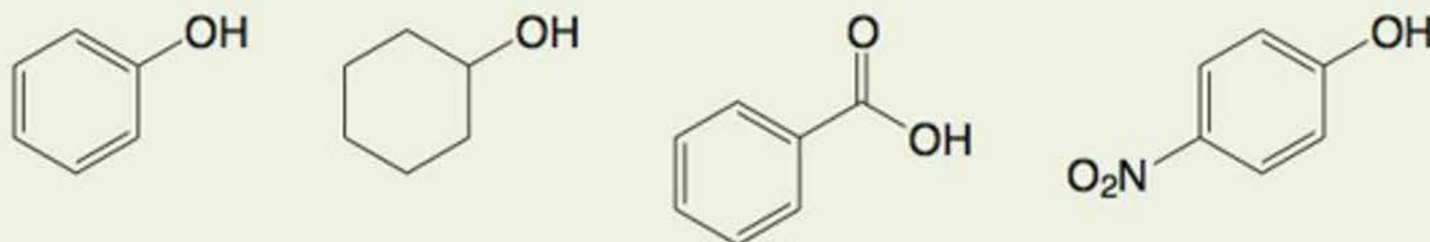
Outro fator influenciando a distribuição eletrônica pode ser as contribuições como um todo para o híbrido de ressonância do fenol feitas pelas estruturas **2–4**. Observe que o efeito dessas estruturas é retirar elétrons do grupo hidroxila e tornar o oxigênio positivo:



Uma explicação alternativa para a maior acidez do fenol em relação ao ciclo-hexanol pode ser baseada nas estruturas de ressonância similares para o íon fenóxido. Diferentemente das estruturas para o fenol, **2–4**, as estruturas de ressonância para o íon fenóxido não envolvem separação de cargas. De acordo com a teoria de ressonância, tais estruturas devem estabilizar o íon fenóxido mais do que as estruturas **2–4** estabilizam o fenol. (Nenhuma estrutura de ressonância pode ser escrita para o ciclo-hexanol ou para seus ânions, obviamente.) A maior estabilização do íon fenóxido (a base conjugada) em relação ao fenol (o ácido) tem um efeito de aumento da acidez.

Problema Resolvido 21.1

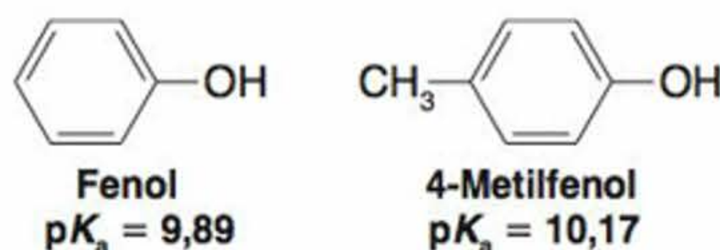
Ordene os seguintes compostos em ordem crescente de acidez.



ESTRATÉGIA E RESPOSTA Os alcoóis são menos ácidos do que os fenóis e os fenóis são menos ácidos do que os ácidos carboxílicos. Um grupo retirador de elétrons aumenta a acidez de um fenol em relação ao próprio fenol. Logo, a ordem de acidez crescente entre esses exemplos é ciclo-hexanol < fenol < 4-nitrofenol < ácido benzoico.

Problema de Revisão 21.1

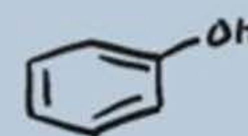
Se examinarmos a Tabela 21.1, descobriremos que os metilfenóis (cresóis) são menos ácidos do que o próprio fenol. Por exemplo,



Esse comportamento é característico de fenóis contendo grupos doadores de elétrons. Forneça uma explicação.

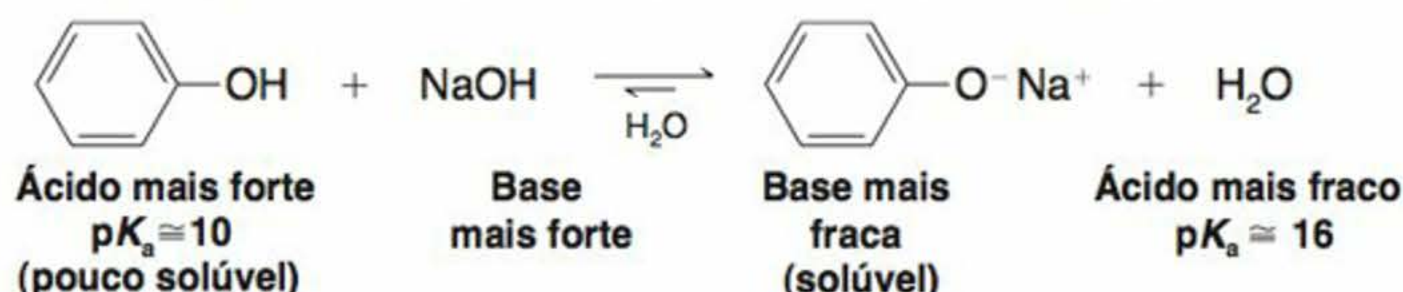
Problema de Revisão 21.2

Se examinarmos a Tabela 21.1, veremos que os fenóis que possuem grupos retiradores de elétrons (Cl— ou O_2N—) ligados ao anel benzênico são mais ácidos do que o próprio fenol. Explique essa tendência com base nos efeitos de ressonância e indutivo. Sua resposta deverá explicar também o maior efeito aumentador da acidez dos grupos nitro, um efeito que torna o 2,4,6-trinitrofenol (também chamado de *ácido pícrico*) tão excepcionalmente ácido ($pK_a = 0{,}38$), que ele é mais ácido do que o ácido acético ($pK_a = 4{,}76$).

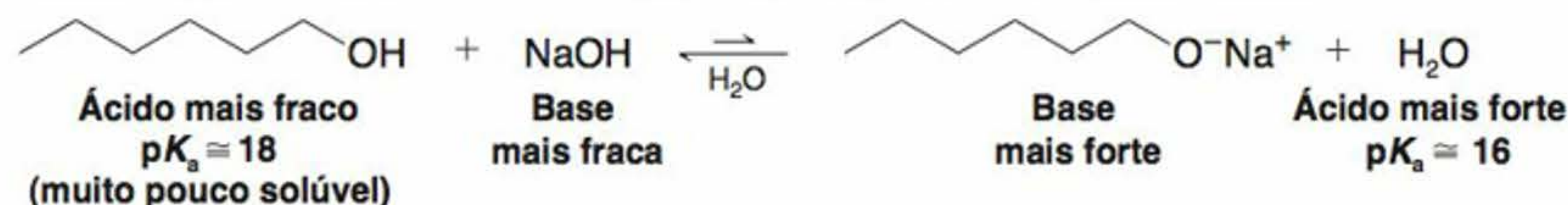


21.5B Distinguindo e Separando Fenóis de Alcoóis e Ácidos Carboxílicos

Uma vez que os fenóis são mais ácidos do que a água, a reação a seguir ocorre essencialmente até se completar e produzir fenóxido de sódio solúvel em água:



A reação correspondente do 1-hexanol com hidróxido de sódio aquoso não ocorre em uma extensão significativa, porque o 1-hexanol é um ácido mais fraco do que a água:



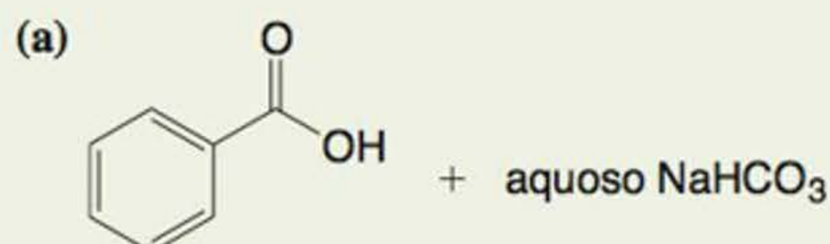
O fato de que os fenóis se dissolvem em hidróxido de sódio aquoso, enquanto muitos alcoóis de seis átomos de carbono não se dissolvem, nos fornece uma maneira conveniente de distinguir e separar fenóis de muitos alcoóis. (Os alcoóis com cinco ou menos átomos de carbono são bastante solúveis em água—alguns são infinitamente solúveis—e assim se dissolvem em hidróxido de sódio aquoso mesmo eles não sendo convertidos em alcóxidos de sódio em quantidades apreciáveis.)

Muitos fenóis, entretanto, não são solúveis em bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) aquoso, porém os ácidos carboxílicos são solúveis. Portanto, o $NaHCO_3$ aquoso fornece um método para distinguir e separar muitos fenóis dos ácidos carboxílicos.

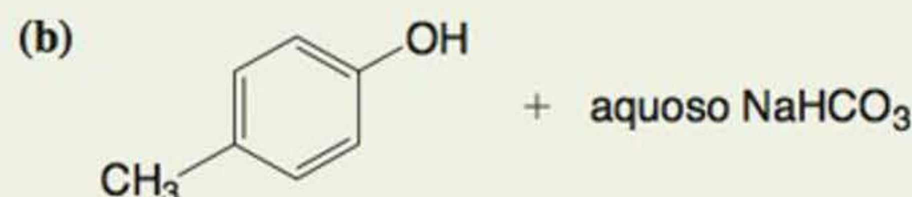
Problema Resolvido 21.2

Suponha que cada uma das seguintes misturas foi colocada em um frasco ou funil separador contendo dietil éter (como solvente orgânico) e foram bem misturadas. Em qual fase (dietil éter ou água) o composto orgânico irá predominar em cada um dos casos e em que forma ele estará (na sua forma neutra ou na forma de sua base conjugada)?

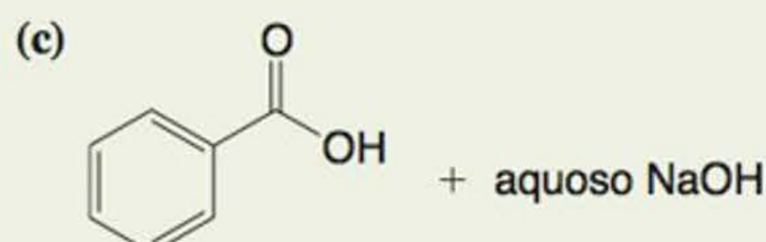
(a)



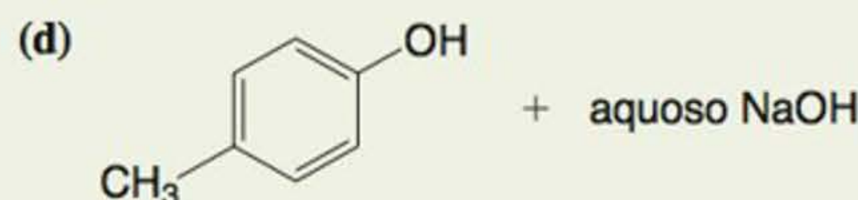
(b)



(c)



(d)



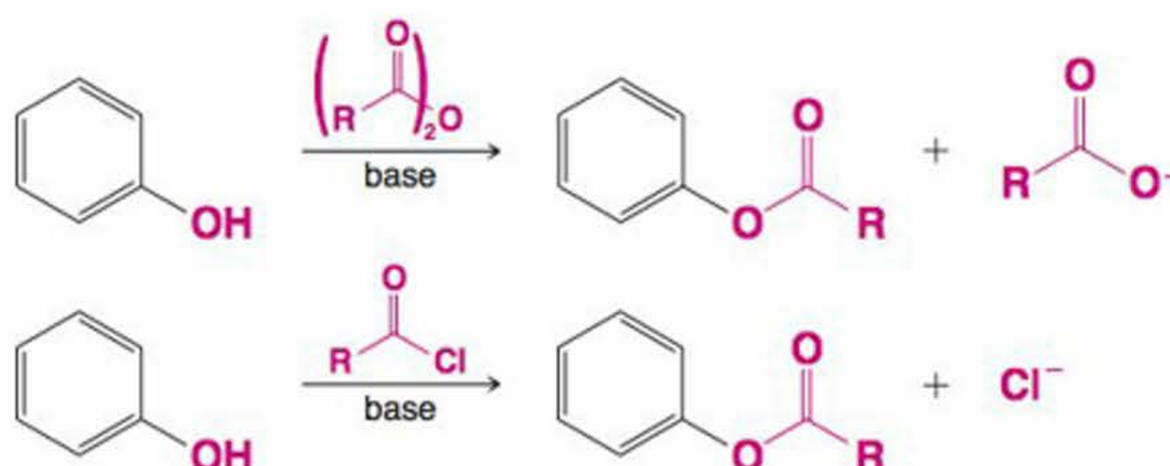
ESTRATÉGIA E RESPOSTA O bicarbonato de sódio removerá um próton de um ácido carboxílico e para formar um sal carboxilato solúvel em água, porém o bicarbonato de sódio não removerá um próton de um fenol típico. O hidróxido de sódio removerá um próton de ambos, do ácido carboxílico e do fenol para formar sais em cada caso. Então, em (a) o ácido benzoico será encontrado na fase aquosa como seu sal sódico, enquanto em (b) o 4-metilfenol permanecerá na sua forma neutra e será encontrado predominantemente na fase do éter. Em (c) e (d) tanto o ácido benzoico quanto o 4-metilfenol serão encontrados na fase aquosa como seus sais correspondentes.

Problema de Revisão 21.3

O seu professor de laboratório lhe fornece uma mistura de 4-metilfenol, ácido benzoico e tolueno. Suponha que você tenha disponíveis ácidos, bases e solventes usuais de laboratório e explique como você procederia para separar essa mistura fazendo uso das diferenças de solubilidade de seus componentes.

21.6 Outras Reações do Grupo O—H dos Fenóis

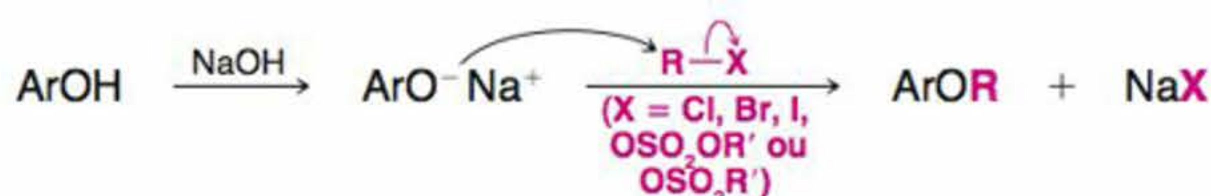
Os fenóis reagem com anidridos de ácidos carboxílicos e com cloretos de ácidos para formar ésteres. Essas reações são bastante similares àquelas de alcoóis (Seção 17.7).



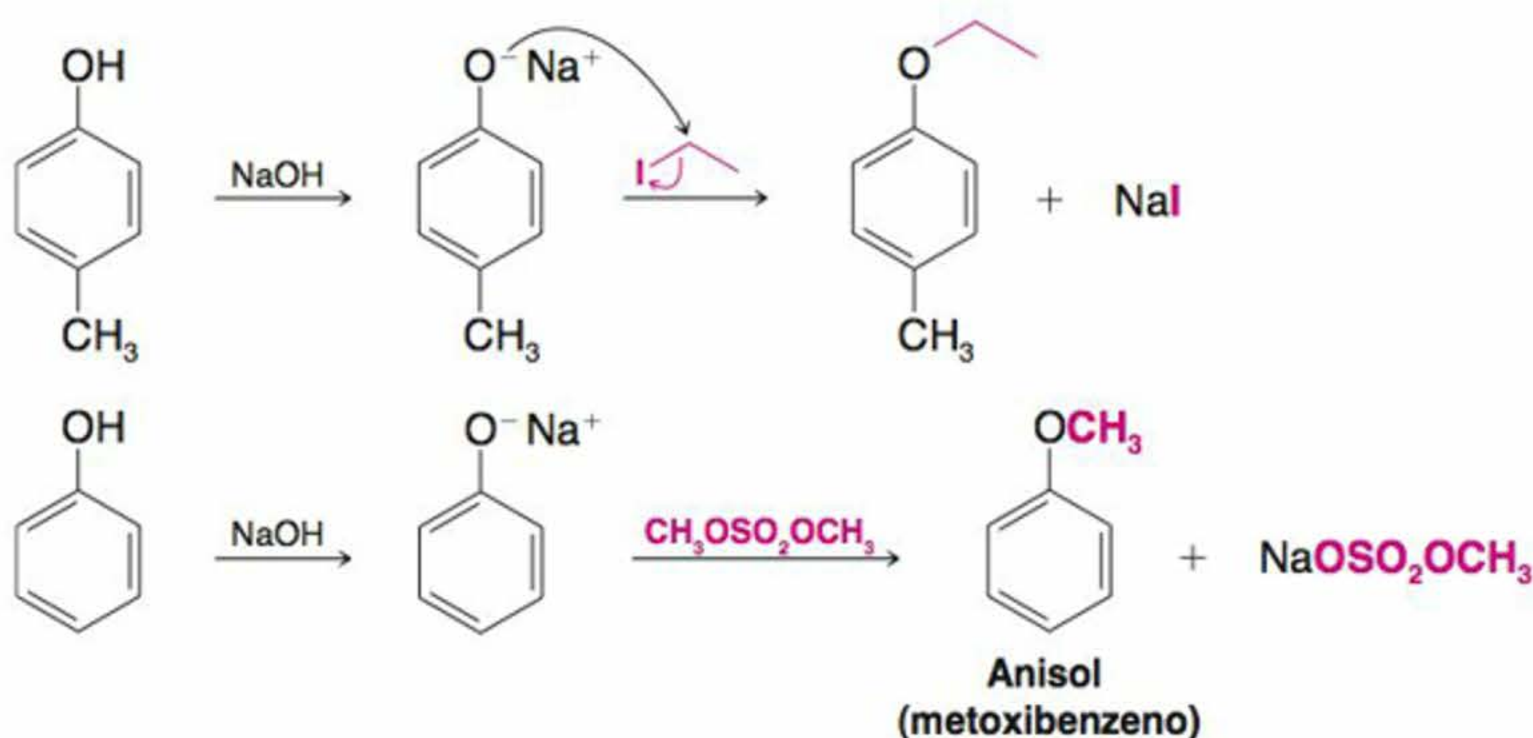
21.6A Fenóis na Síntese de Williamson

Os fenóis podem ser convertidos em éteres através da síntese de Williamson (Seção 11.11B). Uma vez que os fenóis são mais ácidos do que os alcoóis, eles podem ser convertidos em fenóxidos de sódio através do uso de hidróxido de sódio (em vez de sódio metálico, o reagente utilizado para converter os alcoóis em íons alcóxidos).

Reação Geral

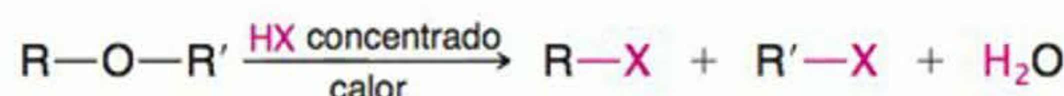


Exemplos Específicos



21.7 Quebra dos Alquil Aril Éteres

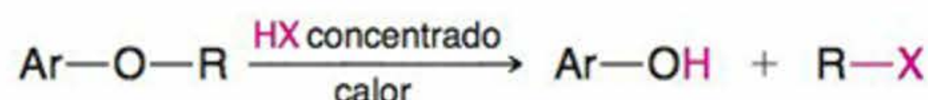
Aprendemos na Seção 11.12A que quando os dialquil éteres são aquecidos com excesso de HBr ou HI concentrados, os éteres são clivados e são produzidos haletos de alquila de ambos os grupos alquila:



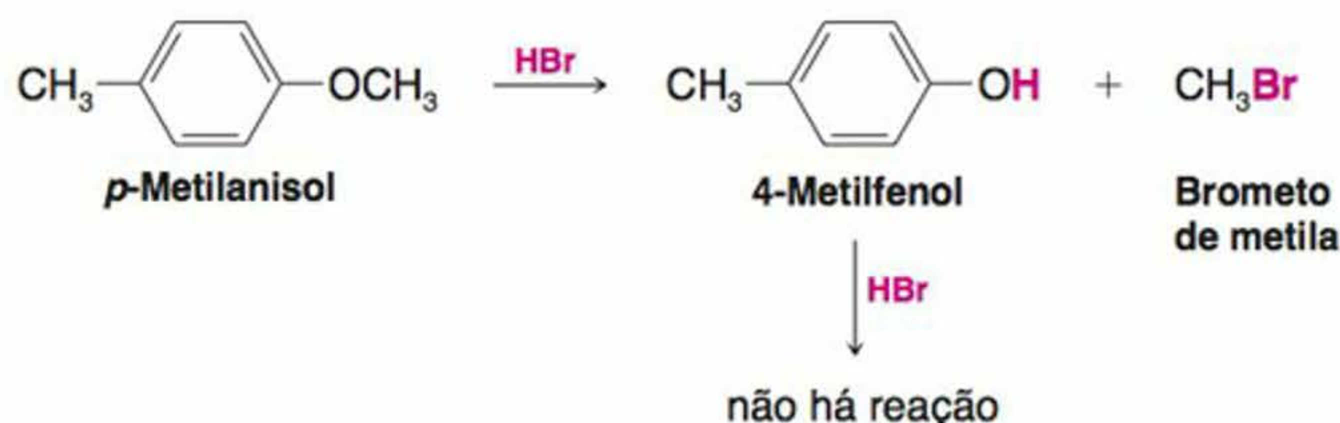
$$R—O—R' \xrightarrow[\text{calor}]{\text{HX concentrado}} R—X + R'—X + H_2O$$

Quando os alquil aril éteres reagem com ácidos fortes tais como HI e HBr, a reação produz um haleto de alquila e um fenol. O fenol não reage posteriormente para produzir um haleto de arila porque a ligação carbono–oxigênio do fenol é muito forte e porque os cátions fenila não se formam facilmente.

Reação Geral

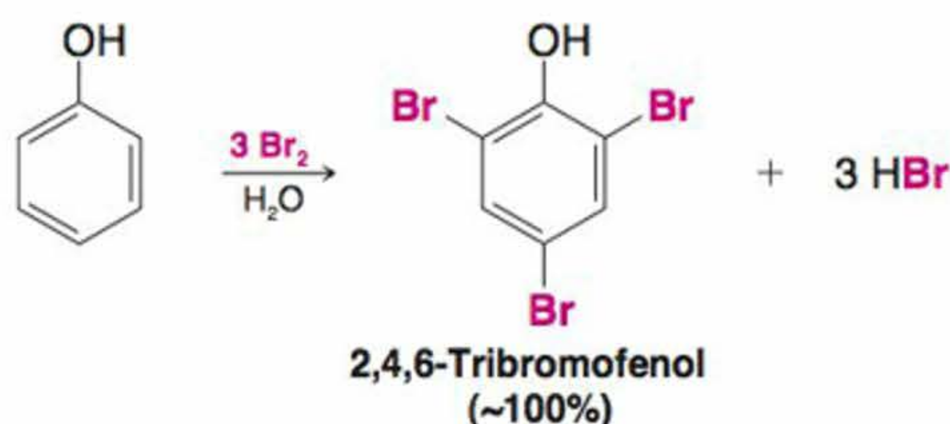


Exemplo Específico

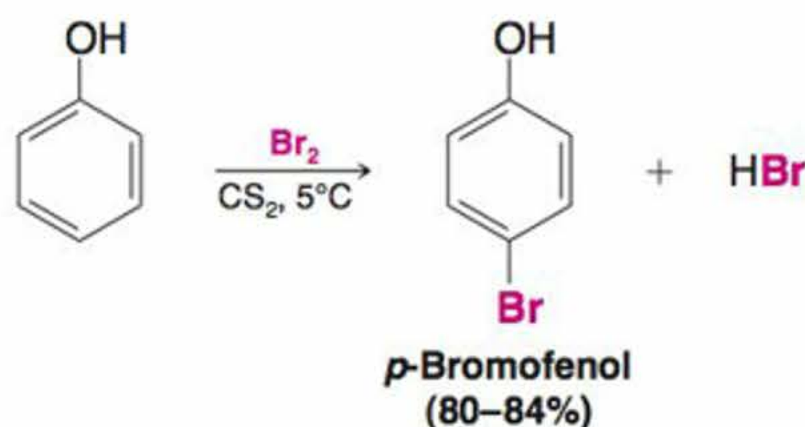


21.8 Reações do Anel Benzênico de Fenóis

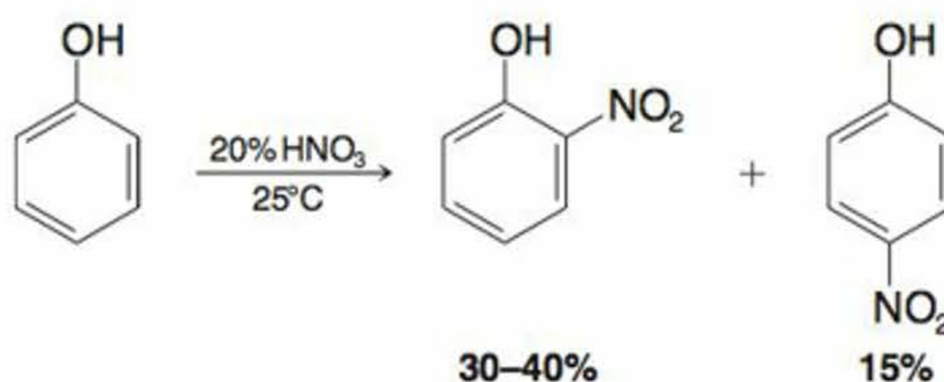
Bromação O grupo hidroxila é um poderoso grupo ativador—e um orientador orto–para—em **substituições aromáticas eletrofílicas**. O próprio fenol reage com o bromo em solução aquosa para produzir o 2,4,6-tribromofenol com rendimento aproximadamente quantitativo. Observe que não é necessário um ácido de Lewis para a bromação desse anel altamente ativado:



A monobromação do fenol pode ser realizada executando-se a reação em dissulfeto de carbono a uma temperatura baixa, condições que reduzem a reatividade eletrofílica do bromo. O produto principal é o isômero para:

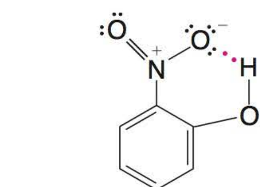


Nitração O fenol reage com ácido nítrico diluído para produzir uma mistura de *o*- e *p*-nitrofenol:

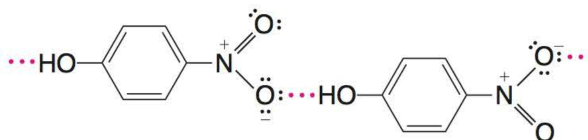


Apesar de o rendimento ser relativamente baixo (por causa da oxidação do anel), os isômeros orto e para podem ser separados através da destilação por arraste de vapor. O *o*-nitrofenol é o isômero mais volátil porque a sua ligação de hidrogênio (veja as estruturas a seguir) é *intramolecular*. O *p*-nitrofenol é menos volátil porque a ligação de hidrogênio

intermolecular causa associação entre as suas moléculas. Portanto, o *o*-nitrofenol é arrastado com o vapor e o *p*-nitrofenol permanece no frasco de destilação.

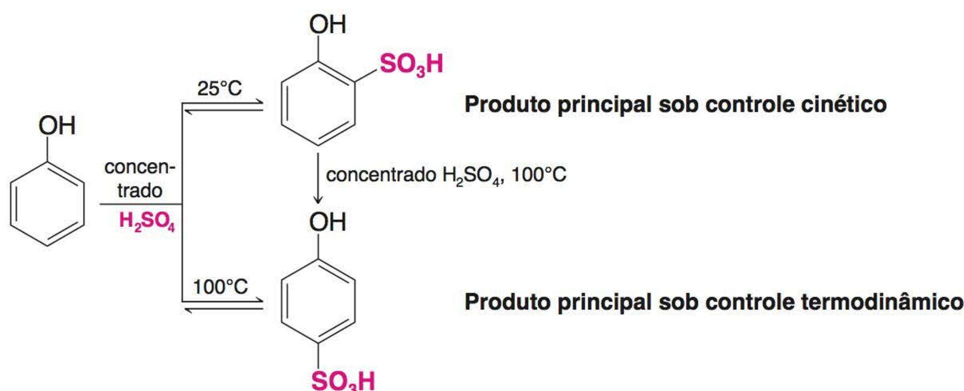


o-Nitrofenol
(mais volátil devido à ligação de hidrogênio intramolecular)



p-Nitrofenol
(menos volátil devido à ligação de hidrogênio intermolecular)

Sulfonação O fenol reage com ácido sulfúrico concentrado para produzir principalmente o produto orto-sulfonado se a reação é realizada a 25ºC e principalmente o produto parassulfonado a 100ºC. Esse é outro exemplo de controle termodinâmico *versus* cinético de uma reação (Seção 13.10A):



Problema Resolvido 21.3

Considere as reações de sulfonação do fenol mostradas anteriormente. **(a)** Qual dos produtos da sulfonação é o mais estável, o orto ou o para? **(b)** Para qual produto da sulfonação a energia livre de ativação é menor?

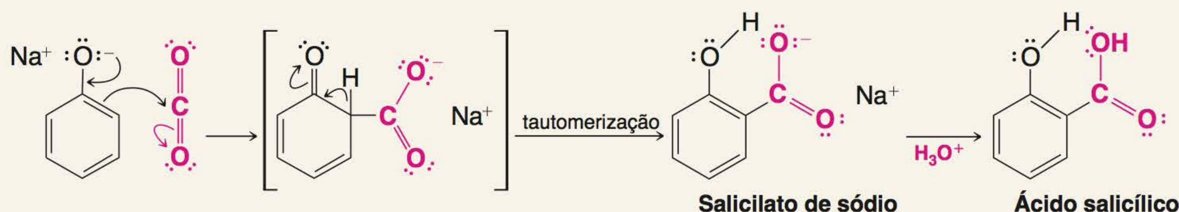
RESPOSTA **(a)** O fenol parassulfonado é o mais estável. Sabemos isso uma vez que na temperatura mais alta, onde a reação se encontra em controle de equilíbrio, ele é o produto principal. **(b)** A energia livre de ativação é menor para a substituição orto. Isso porque na temperatura mais baixa, onde a reação ocorre sob controle cinético, o substituto orto é formado mais rapidamente.

Reação de Kolbe O íon fenóxido é até mais suscetível à substituição aromática eletrofílica do que o próprio fenol. (Por quê?) A alta reatividade do anel fenóxido é utilizada em uma reação chamada de *reação de Kolbe*. Na reação de Kolbe o dióxido de carbono age como o eletrófilo.



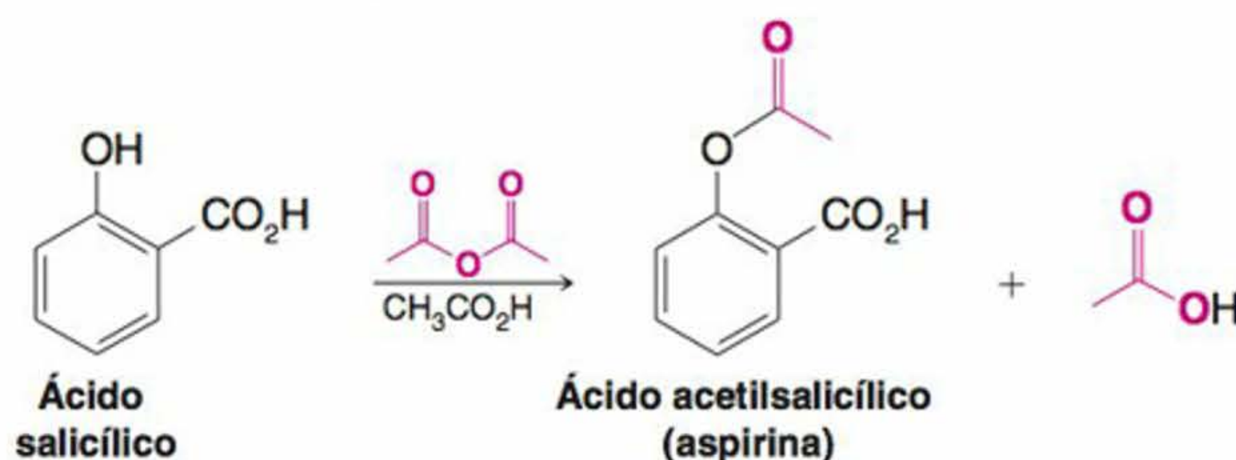
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

A Reação de Kolbe



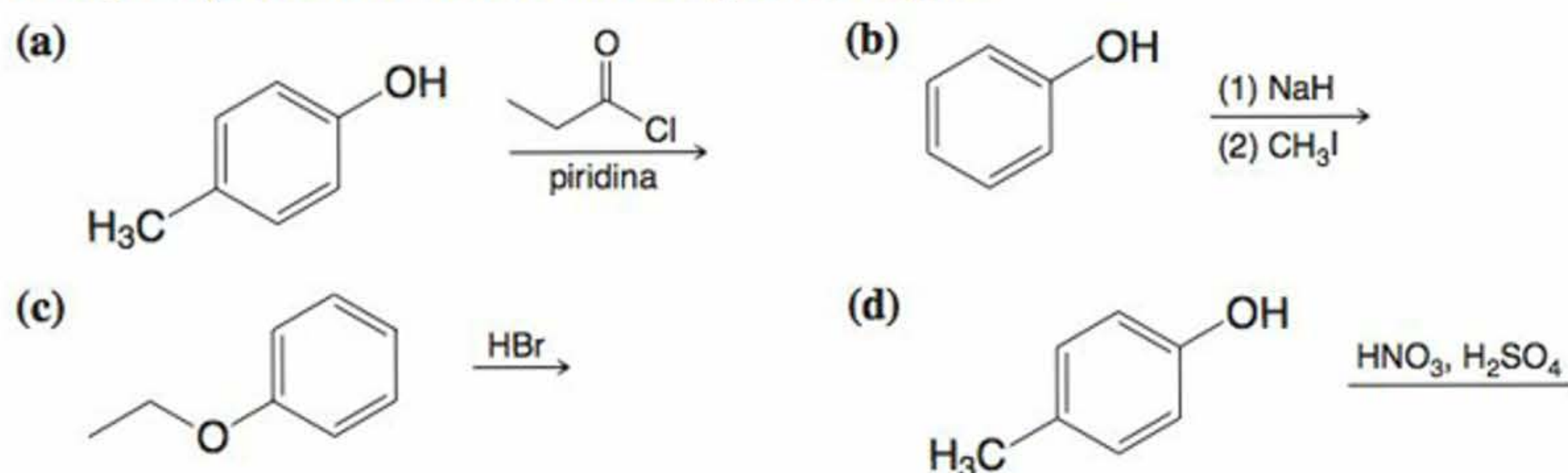
A reação de Kolbe é normalmente realizada deixando-se que o fenóxido de sódio absorva dióxido de carbono e aquecendo-se, então, o produto a 125°C sob pressão de várias atmosferas de dióxido de carbono. O intermediário instável sofre um deslocamento de próton (uma tautomerização ceto-enólica; veja a Seção 18.2) que leva ao salicilato de sódio. A subsequente acidificação da mistura produz o *ácido salicílico*.

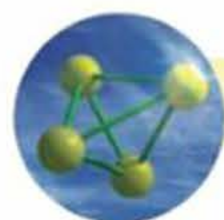
A reação do ácido salicílico com o anidrido acético produz o analgésico largamente utilizado para aliviar a dor—*aspirina:*



Problema de Revisão 21.4

Preveja os produtos de cada uma das seguintes reações.



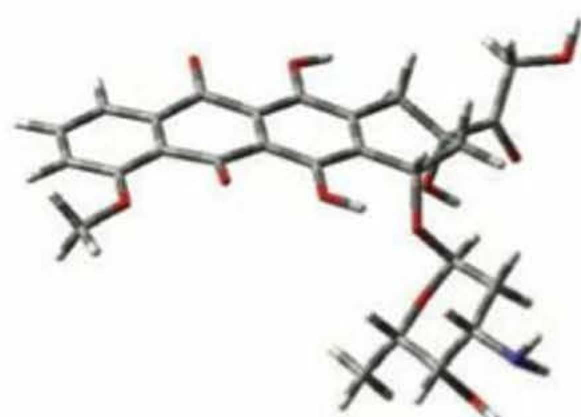


A QUÍMICA DE ...

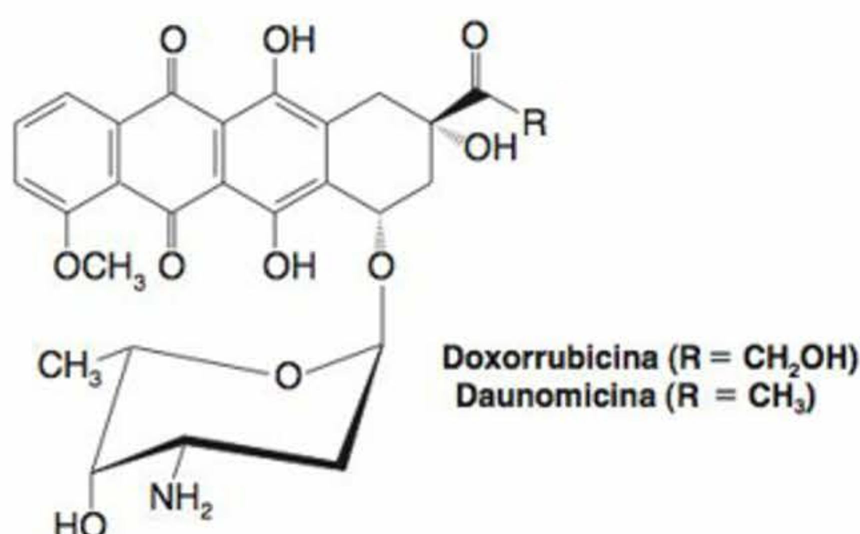
Biossíntese de Antibiótico Anticâncer Policetídio

A doxorrubicina (conhecida também como adriamicina) é um medicamento anticâncer altamente potente que contém os grupos funcionais fenol. Ela é eficiente contra muitas formas de câncer, incluindo tumores dos ovários, seios, bexiga e pulmões, bem como contra o mal de Hodgkin e outras leucemias agudas. A doxorrubicina é um membro da família de antibióticos antraciclina.

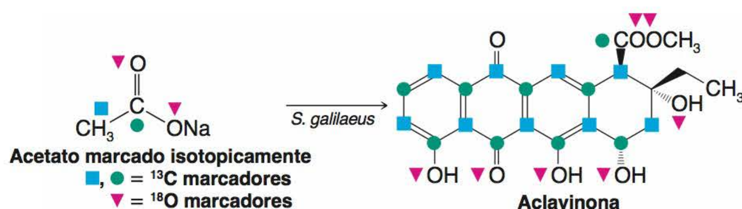
Outro membro da família é a daunomicina. Esses dois antibióticos são produzidos por cepas de bactérias *Streptomyces* através de um caminho metabólico chamado de biossíntese de policetídios.



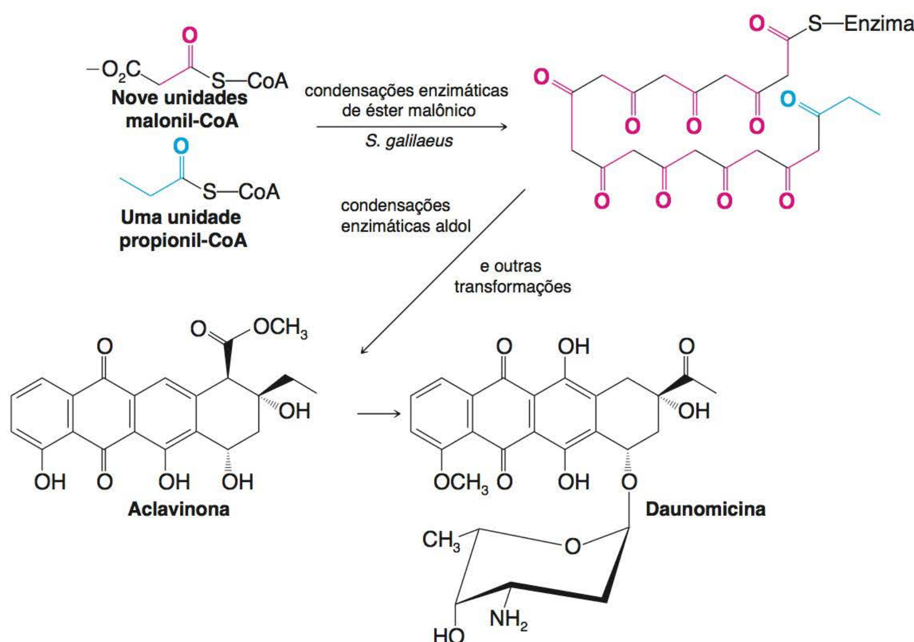
Um modelo molecular da doxorrubicina.



Experimentos de marcação isotópica têm mostrado que a daunomicina é sintetizada na *Streptomyces galilaeus* a partir de um precursor da tetraciclina chamada de aclavinona. A aclavinona, por sua vez, é sintetizada a partir do acetato. Quando a *S. galilaeus* cresce em um meio contendo acetato marcado com carbono-13 e oxigênio-18, a aclavinona produzida tem marcações isotópicas nas posições indicadas a seguir. Observe que os átomos de oxigênio aparecem em carbonos alternados em vários locais em torno da estrutura, consistente com a união de unidades de acetato pelo modo cabeça-cauda. Isso é típico de biossíntese policetídica aromática.



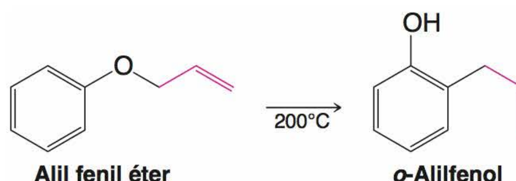
Essa e outras informações mostram que nove unidades C_2 do malonil-coenzima A e uma unidade C_3 da propionil-coenzima A condensam para formar o intermediário policetídio linear mostrado adiante. Essas unidades são ligadas por reações de acilação que são o equivalente biossintético da *síntese do éster malônico* que estudamos na Seção 18.7. Estas reações também são similares às etapas de acilação que vimos na biossíntese dos ácidos graxos (Tópico Especial E no site da LTC Editora). Uma vez formado, o policetídio linear é ciclisado através de reações enzimáticas semelhantes às *adições aldólicas e às desidratações* (Seção 19.6). Essas etapas formam a parte central tetracíclica da aclavinona. Os grupos hidroxila fenólicos na aclavinona surgem através da enolização dos grupos carbonila da cetona presentes após as etapas de condensação aldólica. Várias outras transformações levam finalmente à daunomicina:



Existem muitos exemplos de moléculas biologicamente ativas importantes formadas através da biossíntese de policetídio. A aureomicina e a terramicina (Seção 21.2) são exemplos de outros antibióticos policetídios aromáticos. A eritromicina (Seção 17.7C) e a aflatoxina, um carcinógeno (Seção 11.14), são policetídios de outras vias metabólicas.

21.9 *O Rearranjo de Claisen*

O aquecimento do alil fenil éter a 200°C provoca uma reação intramolecular chamada de **rearranjo de Claisen**. O produto do rearranjo é o *o*-alilfenol:

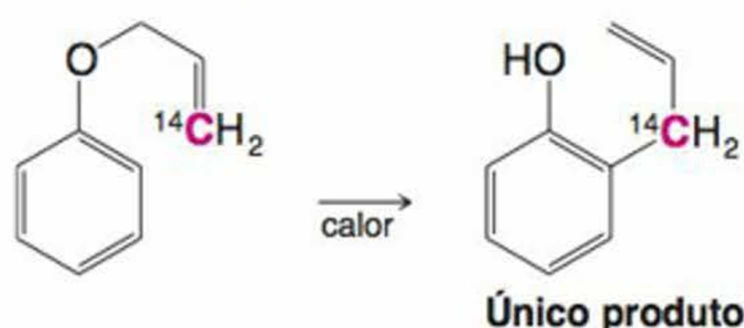


A reação ocorre através de um **rearranjo consertado** no qual forma-se a ligação entre o C3 do grupo alila e a posição orto do anel benzênico, ao mesmo tempo em que a ligação carbono–oxigênio do alil fenil éter se quebra. O produto desse rearranjo é um intermediário instável que, da mesma forma que o intermediário instável na reação de Kolbe (Seção

21.8), sofre um deslocamento de próton (uma tautomerização ceto-enólica, veja a Seção 18.2) que leva ao *o*-alilfenol:



Demonstrou-se, realizando o rearranjo com o alil fenil éter contendo ^{14}C no C3, que apenas o C3 do grupo alila se liga ao anel benzênico. Todos os produtos desta reação tinham o átomo de carbono marcado ligado ao anel:



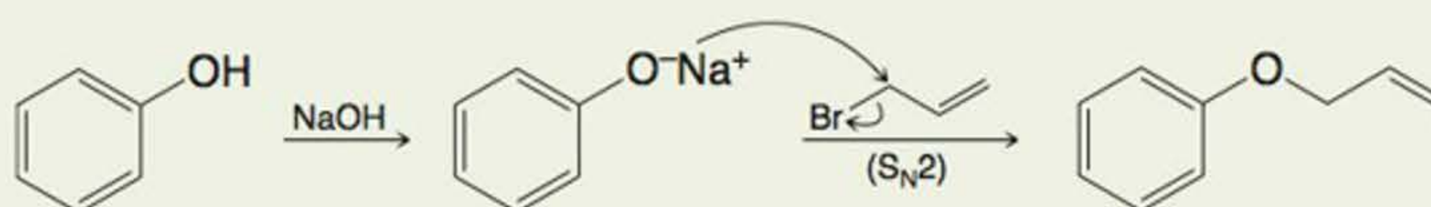
Problema de Revisão 21.5

O experimento com marcação isotópica que acabamos de descrever dispensa a consideração de um mecanismo no qual o alil fenil éter se dissocia para produzir um cátion alila (Seção 13.4) e um íon fenóxido, o qual, então, subsequentemente, sofre uma alquilação de Friedel–Crafts (Seção 15.6) para produzir o *o*-alilfenol. Explique como esse mecanismo alternativo pode ser desconsiderado mostrando o produto (ou produtos) que resultaria (ou resultariam) a partir dele.

Problema Resolvido 21.4

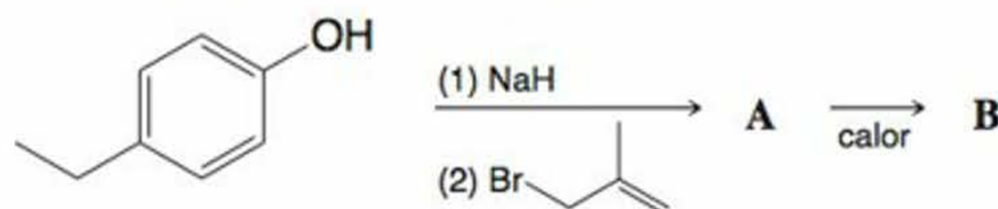
Mostre como você poderia sintetizar o alil fenil éter a partir do fenol e do brometo de alila.

ESTRATÉGIA E RESPOSTA Use uma síntese de Williamson (Seção 21.6A).



Problema de Revisão 21.6

Quais são os compostos **A** e **B** na sequência a seguir?



Um rearranjo de Claisen também ocorre quando os alil vinil éteres são aquecidos. Por exemplo,

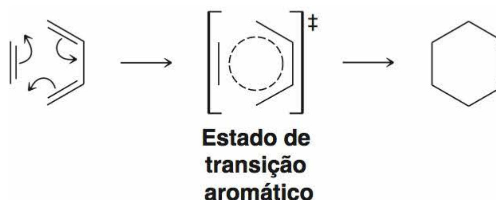


O estado de transição para o rearranjo de Claisen envolve um ciclo de seis elétrons. A existência de seis elétrons sugere que o estado de transição tem caráter aromático (Seção

14.7). São conhecidas outras reações desse tipo geral e elas são chamadas de **reações pericíclicas**. Outra reação pericíclica similar é o **rearranjo de Cope** mostrado aqui:



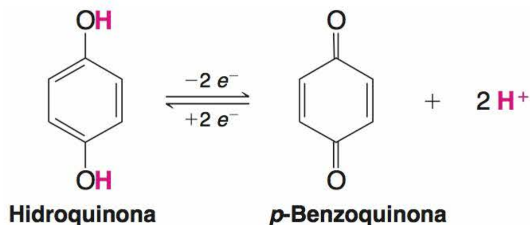
A reação de Diels–Alder (Seção 13.11) também é uma reação pericíclica. O estado de transição para a reação de Diels–Alder também envolve seis elétrons:



O mecanismo da reação de Diels–Alder é discutido mais adiante no Tópico Especial H no site da LTC Editora.

21.10 *Quinonas*

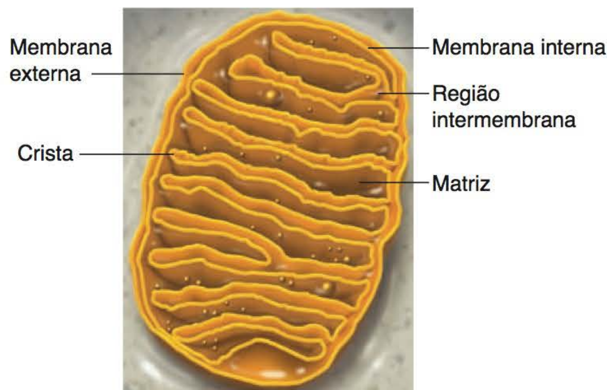
A oxidação da hidroquinona (1,4-benzenodiol) produz um composto conhecido como *p*-benzoquinona. A oxidação pode ser realizada através de agentes oxidantes moderados e, como um todo, a oxidação equivale à remoção de um par de elétrons ($2\ e^-$) e dois prótons da hidroquinona. (Outra maneira de visualizar a oxidação é como a perda de uma molécula de hidrogênio, H:H, transformando-a em uma desidrogenação.)



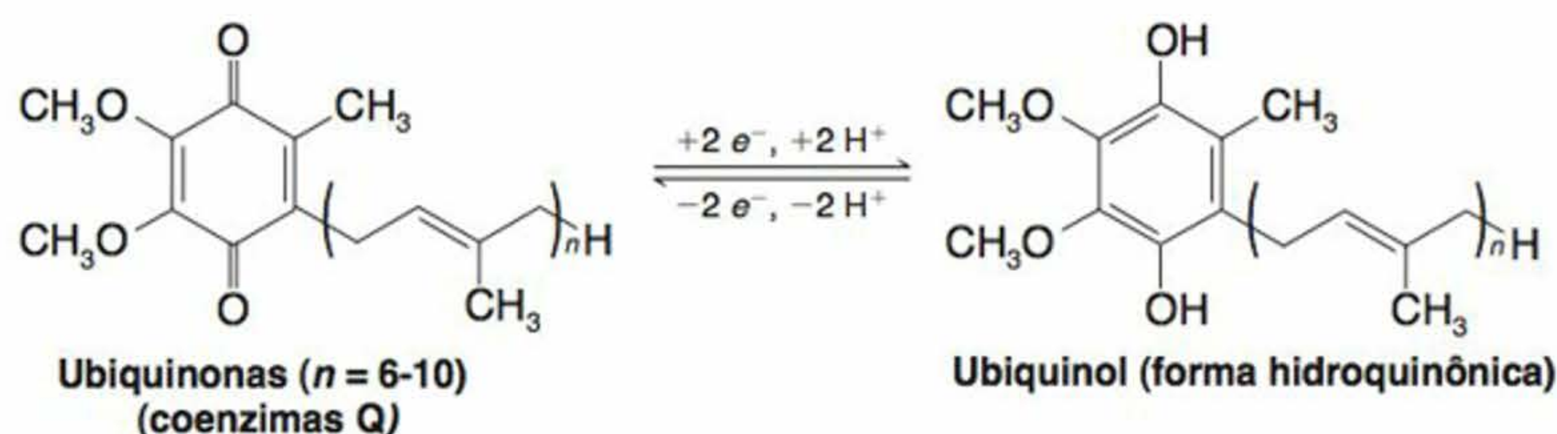
Essa reação é reversível; a *p*-benzoquinona é facilmente reduzida por agentes redutores moderados em hidroquinona.

A natureza faz muito uso desse tipo de oxidação–redução reversível para transportar um par de elétrons de uma substância para outra em reações catalisadas por enzimas. Compostos importantes nesse aspecto são os compostos chamados de **ubiquinonas** (de *onipresente* + quinona—essas quinonas são encontradas dentro da membrana mitocondrial interna de toda célula viva). As ubiquinonas são também chamadas de coenzimas Q (CoQ).

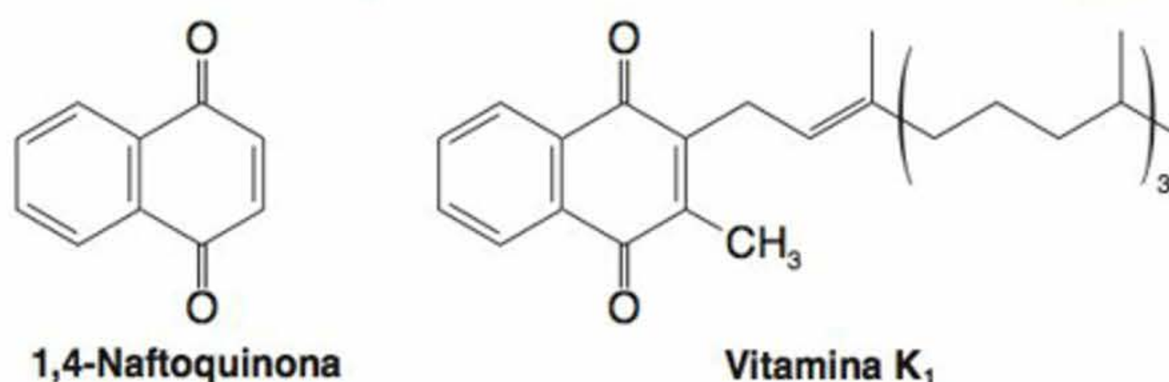
As ubiquinonas têm uma cadeia lateral longa derivada do isopreno (veja o Tópico Especial E, no site da LTC Editora, e a Seção 23.3). Dez unidades de isopreno estão presentes na cadeia lateral das ubiquinonas humanas. Essa parte da estrutura delas é altamente apolar, e ela serve para solubilizar as ubiquinonas dentro da camada dupla hidrofóbica da membrana mitocondrial interna. A solubilidade no ambiente da membrana facilita a difusão lateral delas de um componente da cadeia de transporte de elétrons para outro. Na cadeia transportadora de elétrons, a ubiquinona funciona aceitando dois elétrons e dois átomos de hidrogênio para transformar-se em hidroquinona. A forma de hidroquinona transporta dois elétrons para o próximo receptor na cadeia:



Seção longitudinal de uma mitocôndria.



A vitamina K_1, o importante fator alimentar que é o instrumental na manutenção das propriedades coagulantes do sangue, contém uma estrutura de 1,4-naftoquinona:





A QUÍMICA DE ...

O *Spray* Nocivo do Besouro Bombardeiro

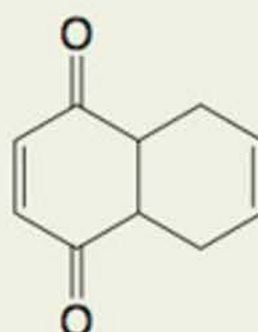
O besouro bombardeiro se defende borrifando um jato de vapor nocivo e quente (100°C) de *p*-benzoquinonas em um atacante. O besouro mistura *p*-hidroquinonas e peróxido de hidrogênio de um reservatório abdominal com enzimas de outro reservatório. As enzimas convertem o peróxido de hidrogênio em oxigênio, que por sua vez oxida as *p*-hidroquinonas em *p*-benzoquinonas e propelem explosivamente o jato irritante no atacante. Fotos de T. Eisner e D. Aneshansley (Universidade de Cornell) mostram que o impressionante besouro bombardeiro pode direcionar o seu *spray* virtualmente em qualquer direção, até mesmo paralelamente sobre as suas costas, para precaver-se contra um predador.



Besouro bombardeiro no processo de borrifamento.

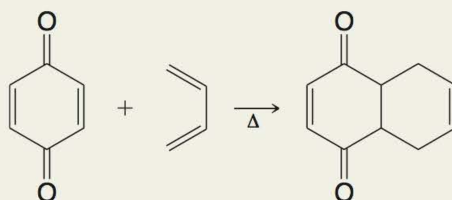
Problema Resolvido 21.5

Esboce uma possível síntese para o seguinte composto.



ESTRATÉGIA E RESPOSTA A presença de um anel de ciclo-hexano contendo uma dupla ligação sugere que o composto pode ser feito por uma reação de Diels–Alder. Reagentes apropriados aqui seriam a *p*-benzoquinona como o dienófilo e o 1,3-butadieno como o dieno.

(continua)

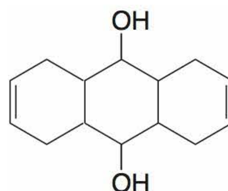


Problema de Revisão 21.7

A *p*-benzoquinona e a 1,4-naftoquinona agem como dienófilos em reações de Diels–Alder. Forneça as estruturas dos produtos das seguintes reações:
(a) 1,4-Naftoquinona + butadieno **(b)** *p*-Benzoquinona + ciclopentadieno

Problema de Revisão 21.8

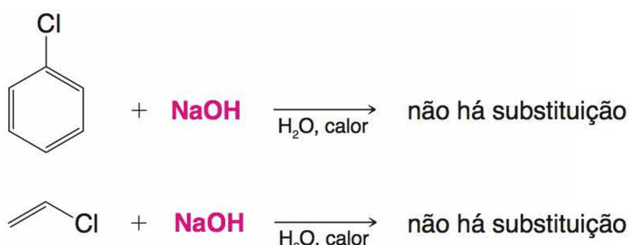
Esboce uma possível síntese para o seguinte composto.



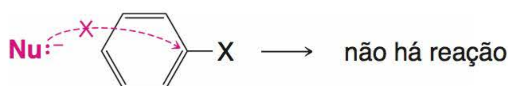
21.11 *Haletos de Arila e Substituição Aromática Nucleofílica*

- Os haletos de arila simples, como os haletos vinílicos (Seção 6.14A), são relativamente inertes frente à substituição nucleofílica sob condições que fornecem substituição nucleofílica fácil com haletos de alquila.

O clorobenzeno, por exemplo, pode ser levado à ebulição com hidróxido de sódio por dias sem produzir uma quantidade detectável de fenol (ou fenóxido de sódio).* Similarmente, quando o cloreto de vinila é aquecido com hidróxido de sódio, não ocorre substituição:



Podemos entender essa falta de reatividade com base em vários fatores. O anel benzênico de um haleto de arila previne o ataque por trás em uma reação S_N2:

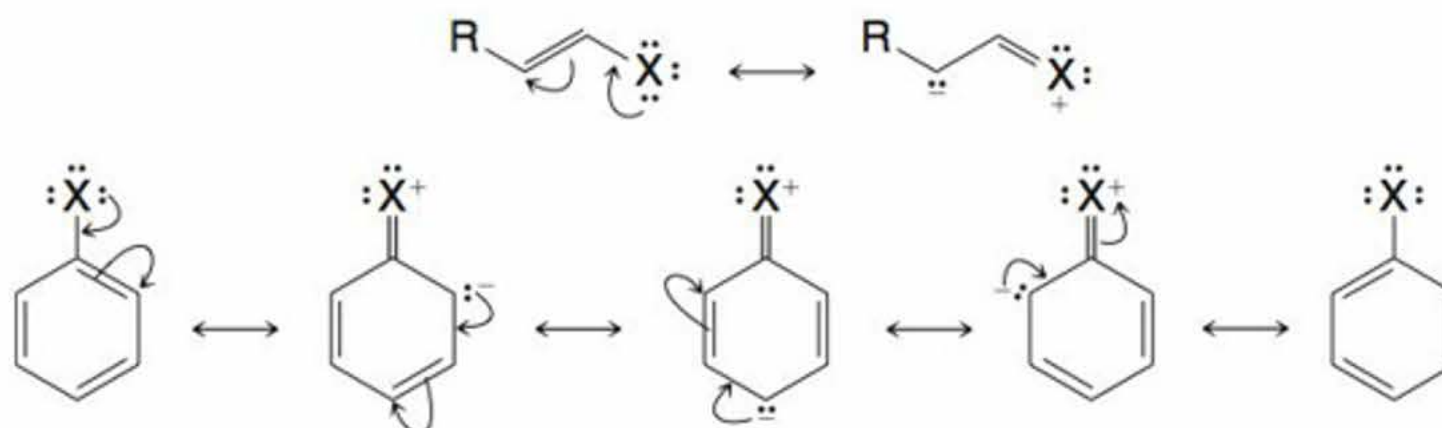


Os cátions fenila são muito instáveis; portanto, as reações S_N1 não ocorrem. As ligações carbono–halogênio de haletos de arila (e vinílicos) são mais curtas e mais fortes do que as dos haletos de alquila, alílicos e benzílicos. Ligações mais fortes carbono–halogênio significam que a quebra das ligações tanto através de mecanismo S_N1 ou S_N2 necessitará de mais energia.

Dois efeitos tornam as ligações carbono–halogênio dos haletos de arila e vinila mais curtas e mais fortes: (1) O carbono de qualquer dos tipos desses haletos está hibridizado sp^2

*O processo Dow para síntese do fenol por substituição (Seção 21.4B) requer temperatura extremamente elevada e pressão para realizar a reação. Essas condições não são praticáveis em laboratório.

e, consequentemente, os elétrons do orbital do carbono estão mais próximos do núcleo do que aqueles de um carbono hibridizado sp^3. (2) A ressonância do tipo mostrada a seguir fortalece a ligação carbono–halogênio fornecendo a ela um *caráter de ligação dupla:*

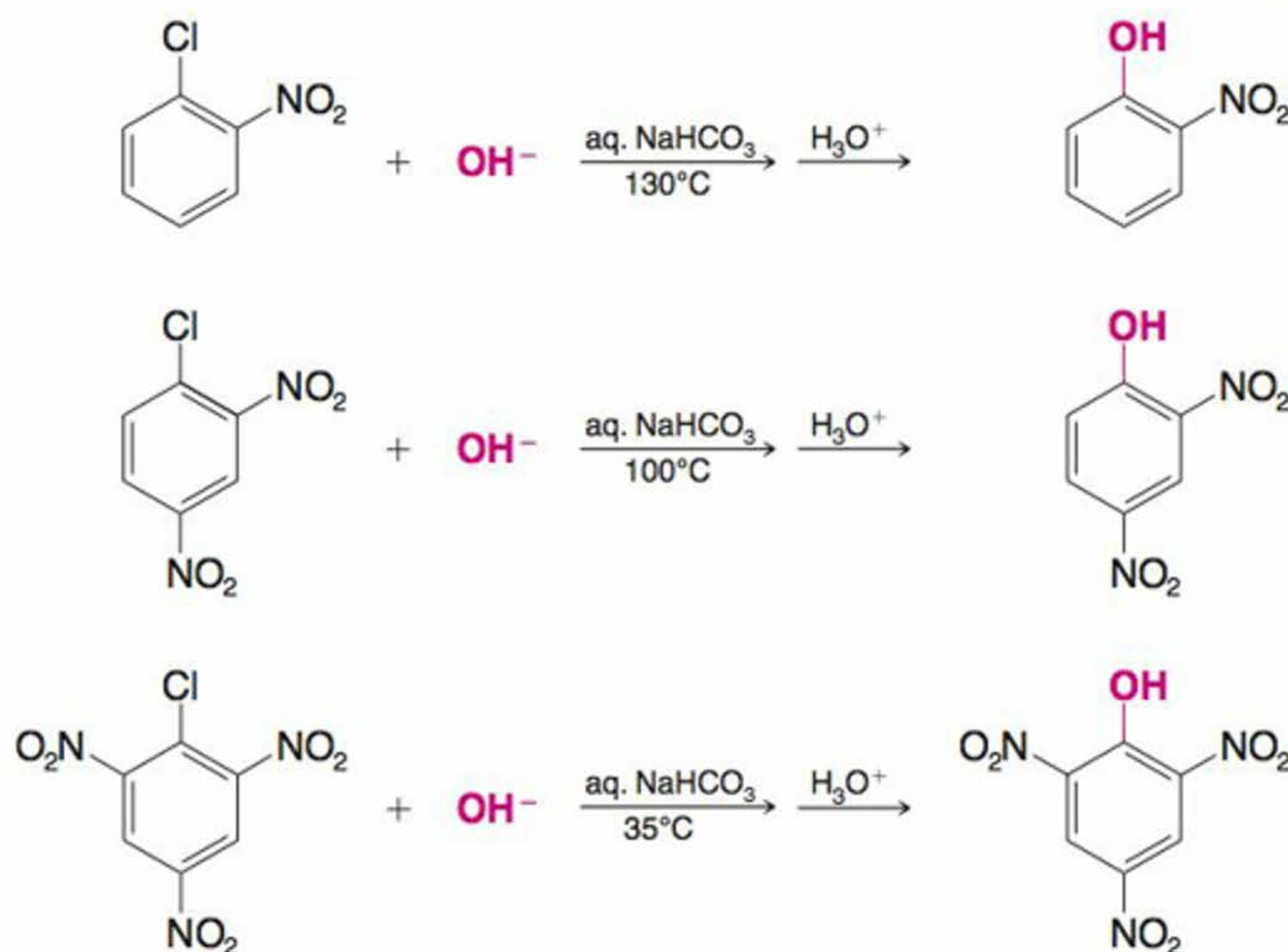


Tendo dito isto, descobriremos nas próximas duas subseções que *os haletos de arila podem ser enormemente reativos frente a nucleófilos* se eles contêm determinados substituintes ou quando os deixamos reagir sob condições apropriadas.

21.11A Substituição Aromática Nucleofílica através de Adição–eliminação: O mecanismo S_NAr

Reações de substituição nucleofílica de haletos de arila *ocorrem* facilmente quando um fator eletrônico torna o carbono arílico ligado ao halogênio suscetível ao ataque nucleofílico.

- A substituição nucleofílica pode ocorrer quando grupos fortemente retiradores de elétrons se encontrarem em posições orto ou para em relação ao átomo do halogênio:



Vemos também nesses exemplos que a temperatura necessária para realizar a reação está relacionada com o número de grupos nitro orto ou para. Dos três compostos, o *o*-nitroclorobenzeno exige a temperatura mais alta (o *p*-nitroclorobenzeno também reage a 130°C) e o 2,4,6-trinitroclorobenzeno requer a temperatura mais baixa.

Um grupo nitro em meta não produz um efeito ativador similar. Por exemplo, o *m*-nitroclorobenzeno não fornece reação correspondente.

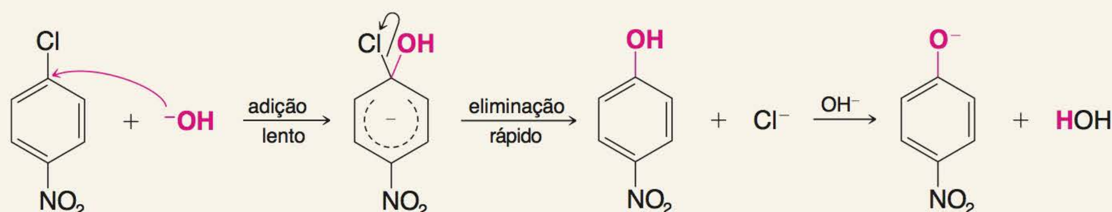
- O mecanismo que atua nessas reações é um mecanismo de *adição–eliminação* envolvendo a formação de um *carbânion* com elétrons deslocalizados chamados de **intermediário de Meisenheimer**. O processo é chamado de **substituição aromática nucleofílica (S_NAr)**.

Na primeira etapa do exemplo a seguir, a adição de um íon hidróxido ao *p*-nitroclorobenzeno, produz o carbânion; a seguir, a eliminação de um íon cloreto conduz a um produto de substituição com a aromaticidade do anel sendo recuperada.



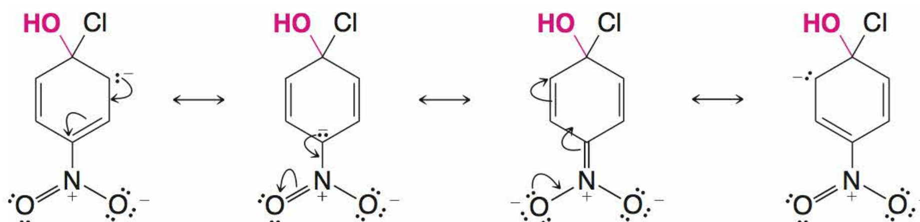
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

O Mecanismo S_NAr



Carbânion
(Intermediário de Meisenheimer)
Estruturas das formas de ressonância que contribuem para o intermediário são mostradas a seguir.

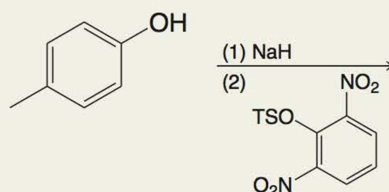
O carbânion é estabilizado através de *grupos retiradores de elétrons* nas posições orto e para em relação ao átomo de halogênio. Se examinarmos as seguintes estruturas de ressonância para um intermediário de Meisenheimer, poderemos ver como:



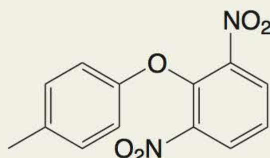
Especialmente estável
(As cargas negativas estão ambas nos átomos de oxigênio.)

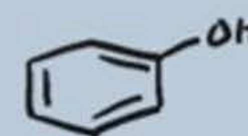
Problema Resolvido 21.6

Qual é o produto da seguinte reação?



ESTRATÉGIA E RESPOSTA O NaH é uma base forte que converterá o 4-metilfenol em seu sal fenóxido. O 1-(*p*-toluenosulfonil)-2,6-dinitrobenzeno contém tanto um bom grupo abandonador e dois fortes grupos retiradores de elétrons. Então a reação plausível é uma substituição aromática nucleofílica (S_NAr), resultando no seguinte diaril éter.





Problema de Revisão 21.6

O 1-fluoro-2,4-dinitrobenzeno é altamente reativo frente à substituição nucleofílica através de um mecanismo S_NAr. (Na Seção 24.5B veremos como esse reagente é utilizado no método Sanger para a determinação das estruturas das proteínas.) Qual produto seria formado quando o 1-fluoro-2,4-dinitrobenzeno reage com cada um dos seguintes reagentes?

(a) EtONa **(b)** NH_3 **(c)** $C_6H_5NH_2$ **(d)** EtSNa

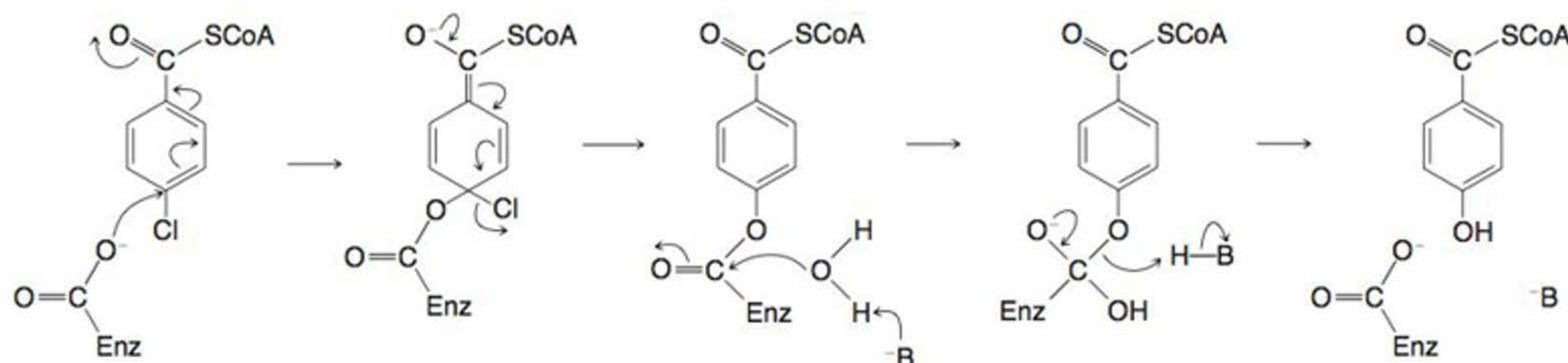


A QUÍMICA DE ...

Desalogenação Bactericida de um Derivado de PCB

As bifenilas policloradas (PCBs) são compostos que foram utilizados no passado em uma variedade de dispositivos elétricos, aplicações industriais e polímeros. No entanto, a utilização e a produção desses compostos foi proibida em 1979, devido à toxicidade dos PCBs e à sua tendência de se acumularem na cadeia alimentar.

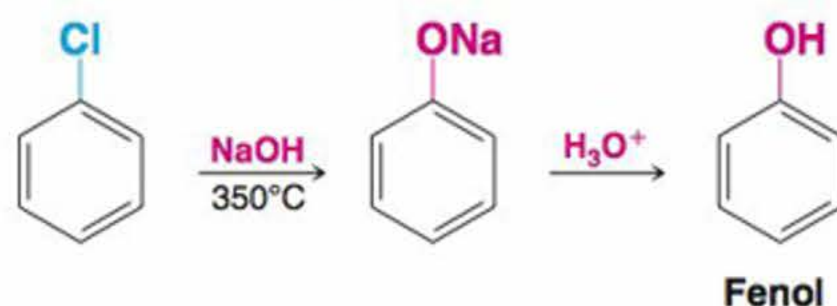
O ácido 4-clorobenzoico é um produto de degradação de alguns PCBs. Sabe-se agora que determinadas bactérias são capazes de desalogenar o ácido 4-clorobenzoico através de uma reação de substituição aromática nucleofílica. O produto é o ácido 4-hidroxibenzoico, e um mecanismo para esse processo catalisado por enzimas é apresentado a seguir. A sequência começa com o tioéster do ácido 4-clorobenzoico derivado da coenzima A (CoA):



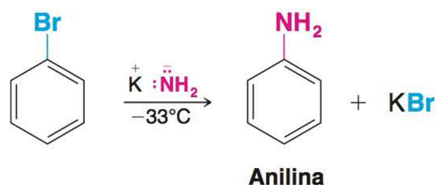
Algumas características-chave desse mecanismo S_NAr enzimático são as seguintes. O nucleófilo que ataca o anel benzênico clorado é um ânion carboxilato da enzima. Quando o carboxilato ataca, os grupos positivamente carregados na enzima estabilizam a densidade eletrônica adicional que se desenvolve no grupo carbonila do tioéster do intermediário de Meisenheimer. O colapso do intermediário de Meisenheimer, com a rearomatização do anel e a perda do ânion cloreto, resulta em um intermediário onde o substrato está ligado covalentemente à enzima como um éster. A hidrólise dessa ligação éster envolve uma molécula de água cuja nucleofilia é aumentada por um sítio básico dentro da enzima. A hidrólise do éster libera o ácido 4-hidroxibenzoico e deixa a enzima pronta para catalisar outro ciclo de reação.

21.11B Substituição Aromática Nucleofílica através de um Mecanismo de Eliminação–Adição: Benzino

Embora os haletos de arila tais como o clorobenzeno e o bromobenzeno não reajam com muitos nucleófilos sob condições ordinárias, eles reagem sob condições altamente forçadas. O clorobenzeno pode ser convertido em fenol aquecendo-o com hidróxido de sódio aquoso em um reator pressurizado a 350°C (Seção 21.4B):



O bromobenzeno reage com a base muito poderosa, $^{-}NH_2$, em amônia líquida:



- Essas reações ocorrem através de um mecanismo **de eliminação–adição** que envolve a formação de um intermediário interessante chamado de *benzino* (ou *desidrobenzeno*).

Podemos ilustrar esse mecanismo com a reação do bromobenzeno e o íon amideto. Na primeira etapa (veja o mecanismo a seguir), o íon amideto inicia uma eliminação através da abstração de um dos prótons em orto porque eles são os mais ácidos. A carga negativa que se desenvolve no carbono orto é estabilizada através do efeito indutivo do bromo. O ânion, então, perde um íon brometo. Essa eliminação produz o **benzino**, altamente instável e, portanto, altamente reativo. O benzino então reage com qualquer nucleófilo disponível (nesse caso, um íon amideto) através de uma reação de adição em duas etapas para produzir a anilina.

Podemos entender melhor a natureza reativa e instável do benzino se considerarmos aspectos da sua estrutura eletrônica.

O mapa de potencial eletrostático calculado para o benzino, mostrado na Fig. 21.1*a*, mostra a carga negativa relativamente maior na borda do anel, correspondendo à densidade eletrônica da ligação π adicional no benzino. A Fig. 21.1*b* mostra uma representação esquemática do orbital associado com a ligação π adicional. Podemos ver a partir desses modelos que os orbitais da ligação π adicional no benzino localizam-se no mesmo plano do anel, perpendicular ao eixo do sistema aromático π. Podemos ver também na Fig. 21.1 que, uma vez que o anel de carbono não é um hexágono perfeito como no benzeno, existe tensão angular na estrutura do benzino. A distância entre os carbonos da ligação π adicional no benzino é mais curta do que entre os outros carbonos, e os ângulos de ligação do anel são, consequentemente, distorcidos de seus valores ideais. O resultado é que o benzino é altamente instável e altamente reativo. Consequentemente, o benzino nunca foi isolado como uma substância pura, mas ele foi detectado e aprisionado de várias maneiras.

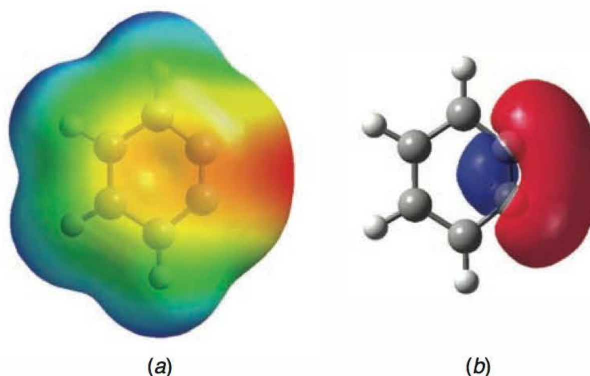


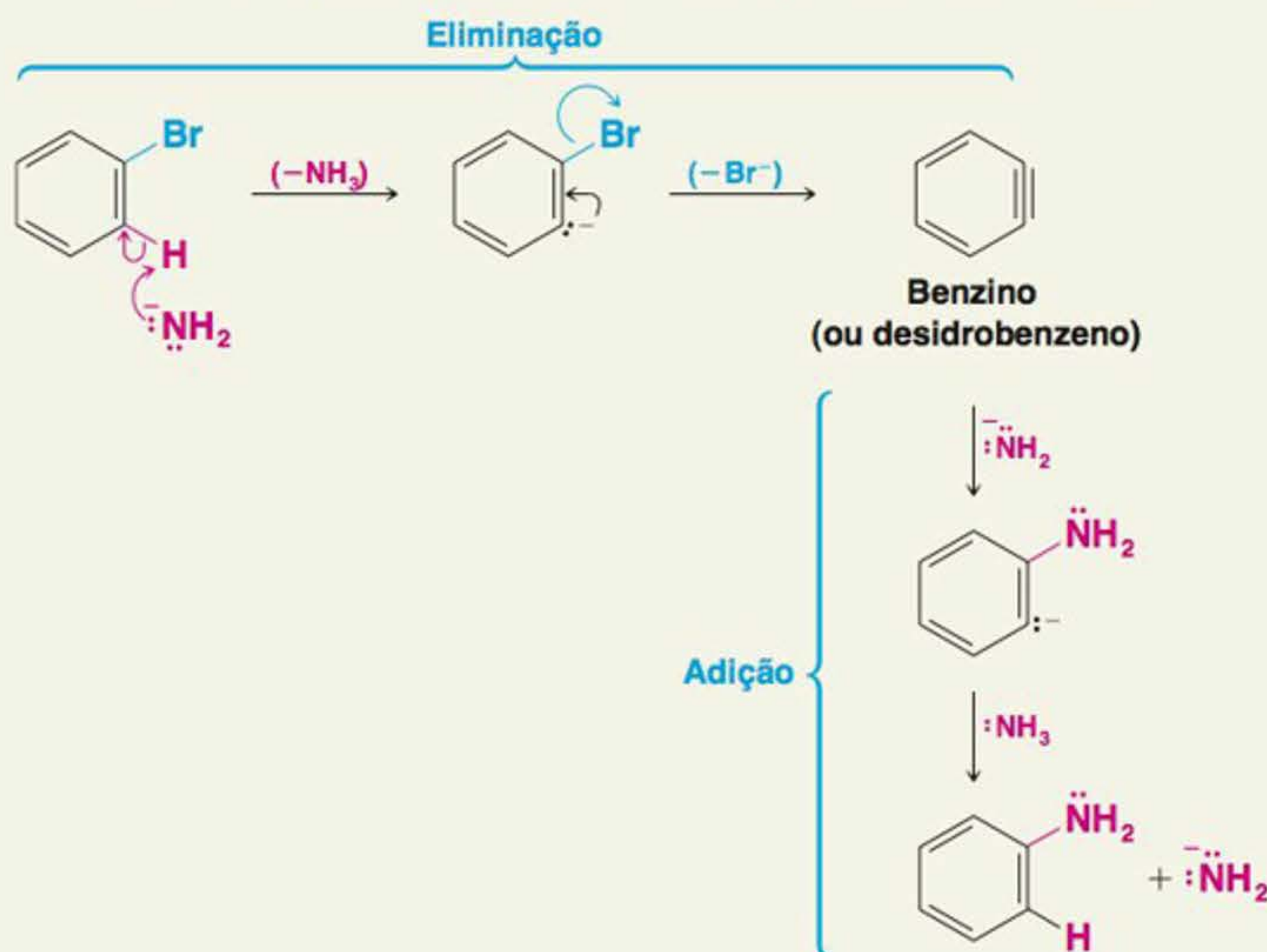
Figura 21.1 (*a*) Um mapa de potencial eletrostático calculado para o benzino mostra a carga negativa relativamente maior (em vermelho) na borda do anel, correspondendo à densidade eletrônica da ligação π adicional no benzino. (*b*) Uma representação esquemática do orbital molecular associado com a ligação π adicional no benzino. (O vermelho e o azul indicam a fase do orbital, não a distribuição de carga.) Observe que a orientação desse orbital está no mesmo plano do anel e perpendicular aos eixos do sistema π aromático.

Qual, então, é evidência para um mecanismo de eliminação–adição envolvendo o benzino em algumas substituições aromáticas nucleofílicas?

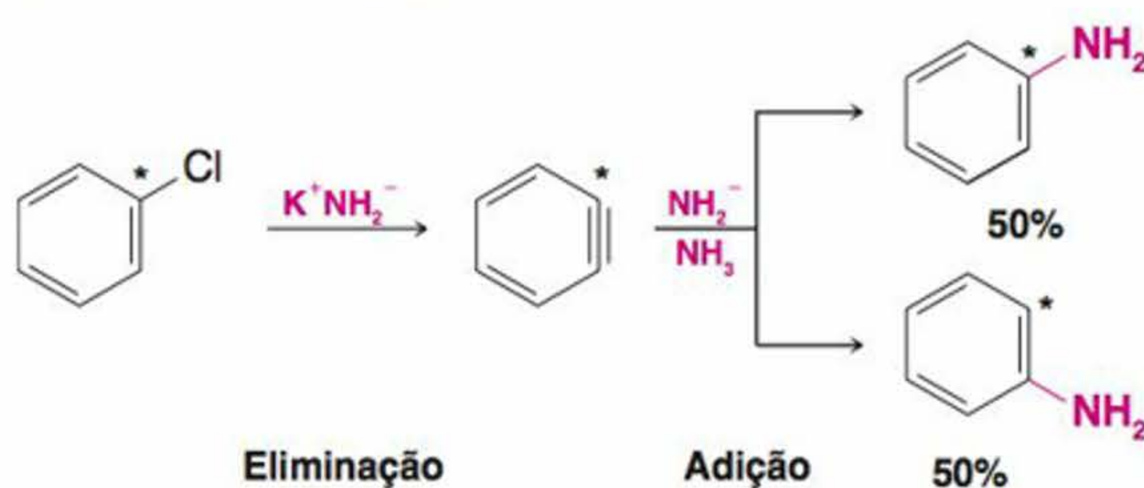


UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

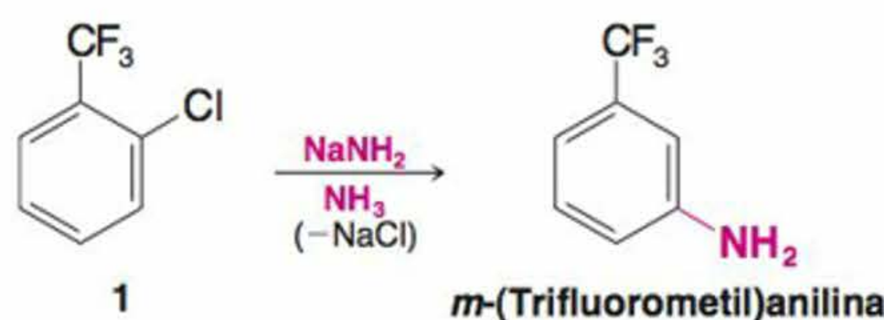
O Mecanismo de Adição–Eliminação do Benzino



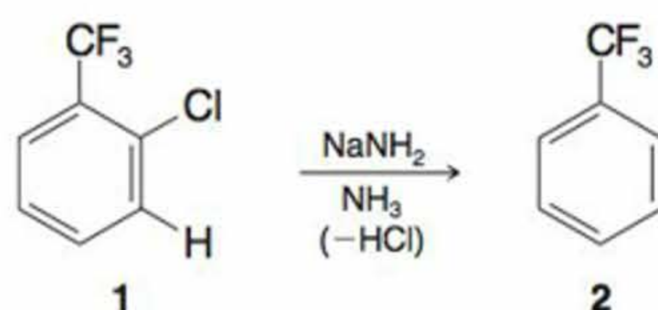
A primeira parte clara dessa evidência foi um experimento feito por J. D. Roberts (Seção 9.10) em 1953 — um experimento que marcou o início da química do benzino. Roberts mostrou que quando o clorobenzeno marcado com ^{14}C (C*) é tratado com íon amideto em amônia líquida, a anilina que é produzida tem a marcação igualmente dividida entre as posições 1 e 2. Esse resultado é consistente com o seguinte mecanismo de eliminação–adição, mas, é claro, não é de maneira alguma consistente com um deslocamento direto ou com um mecanismo de adição–eliminação. (Por quê?)



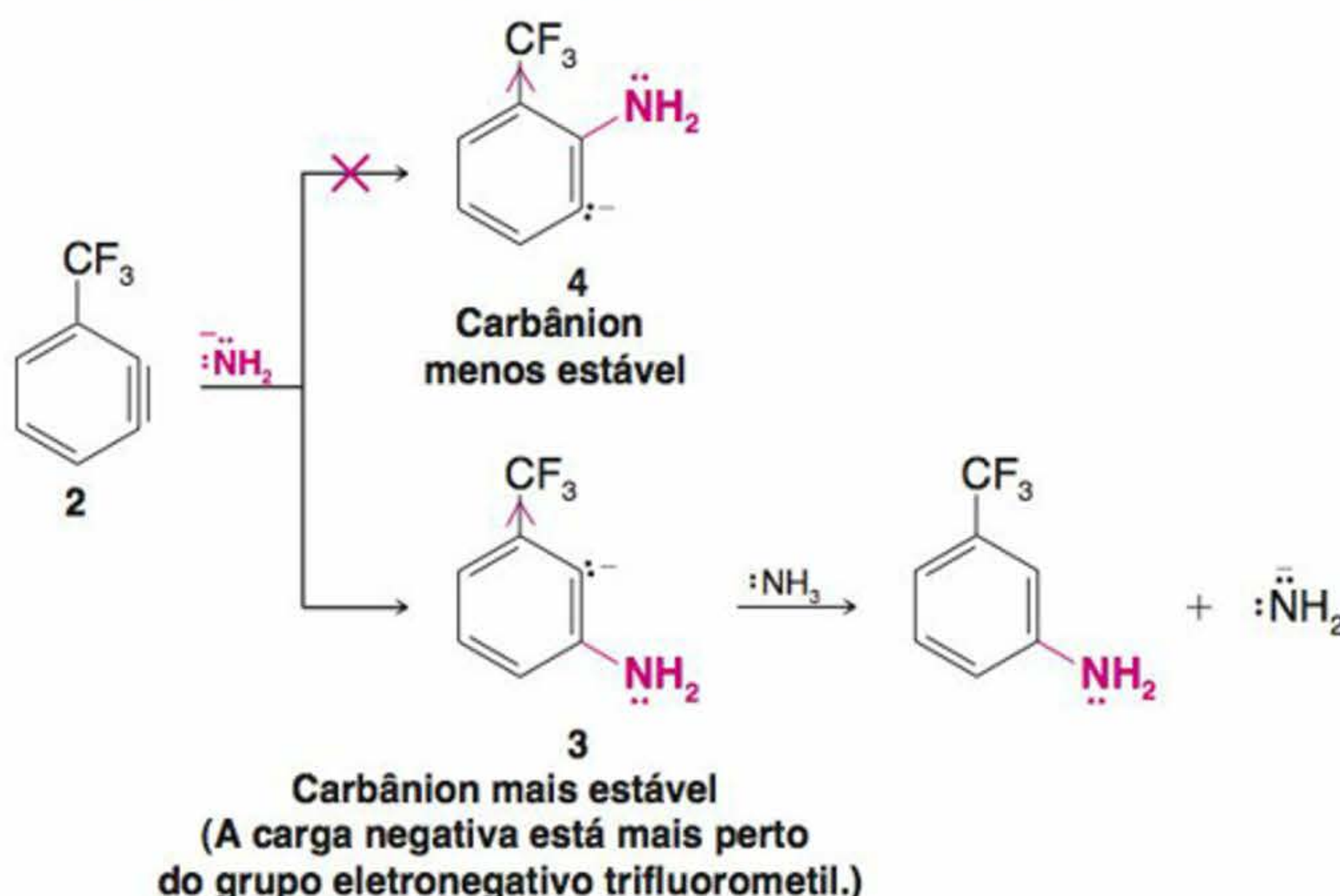
Uma ilustração ainda mais impressionante pode ser vista na seguinte reação. Quando o derivado orto **1** é tratado com amideto de sódio, o único produto orgânico obtido é a *m*-(trifluorometil)anilina:



Esse resultado também pode ser explicado através de um mecanismo de eliminação–adição. A primeira etapa produz o benzino **2**:



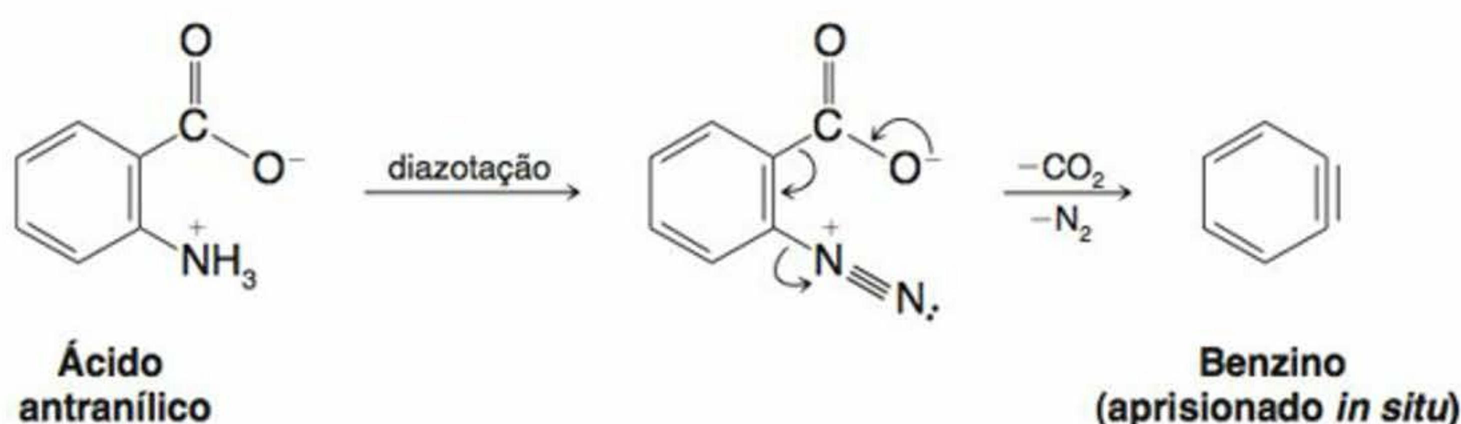
Esse benzino sofre então a adição de um íon amideto de forma a produzir o carbânion mais estável **3** em vez do carbânion menos estável **4**:



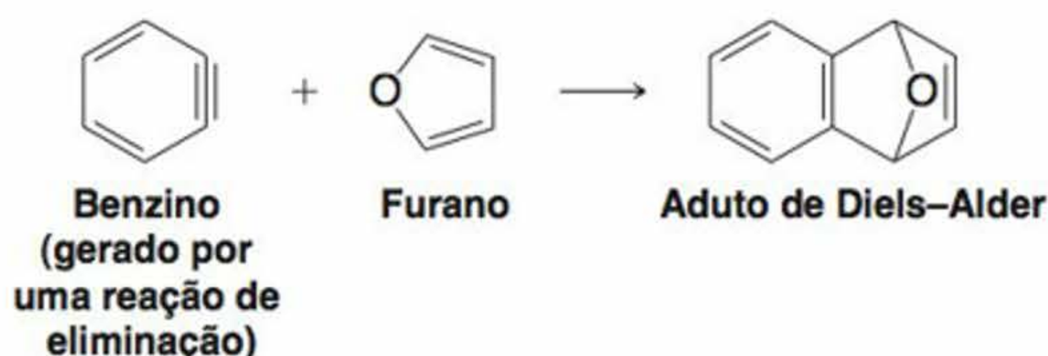
O carbânion **3** então recebe um próton da amônia para formar a *m*-(trifluorometil)anilina.

O carbânion **3** é mais estável do que o **4** porque o átomo de carbono com a carga negativa está mais próximo do grupo trifluorometil altamente eletronegativo. O grupo trifluorometil estabiliza a carga negativa através de seu efeito indutivo. (Os efeitos de ressonância não são importantes aqui porque o orbital sp^2 que contém o par de elétrons não se superpõe com os orbitais π do sistema aromático.)

Os intermediários de benzino têm sido "aprisionados" através do uso de reações de Diels–Alder. Um método conveniente para gerar o benzino é a diazotação do ácido antranílico (o ácido 2-aminobenzoico) seguida da eliminação de CO_2 e N_2:

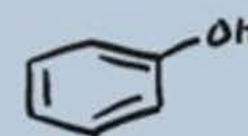


Quando o benzino é gerado na presença do dieno *furano*, o produto é um aduto de Diels–Alder:




Donald Cram dividiu o Prêmio Nobel de 1987 por seu trabalho em química de hóspede-hospedeiro.

Em uma aplicação fascinante da química hóspede-hospedeiro (uma área fundada por D. Cram e pela qual ele dividiu o Prêmio Nobel em química em 1987), o próprio benzino tem sido aprisionado a uma temperatura muito baixa dentro de um recipiente molecular



chamado de hemicarcerando. Sob essas condições, R. Warmuth e Cram descobriram que o benzino encarcerado era estabilizado suficientemente para que os seus espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C fossem obtidos (veja a Fig. 21.2), antes que ele finalmente sofresse uma reação de Diels–Alder com a molécula que o continha.

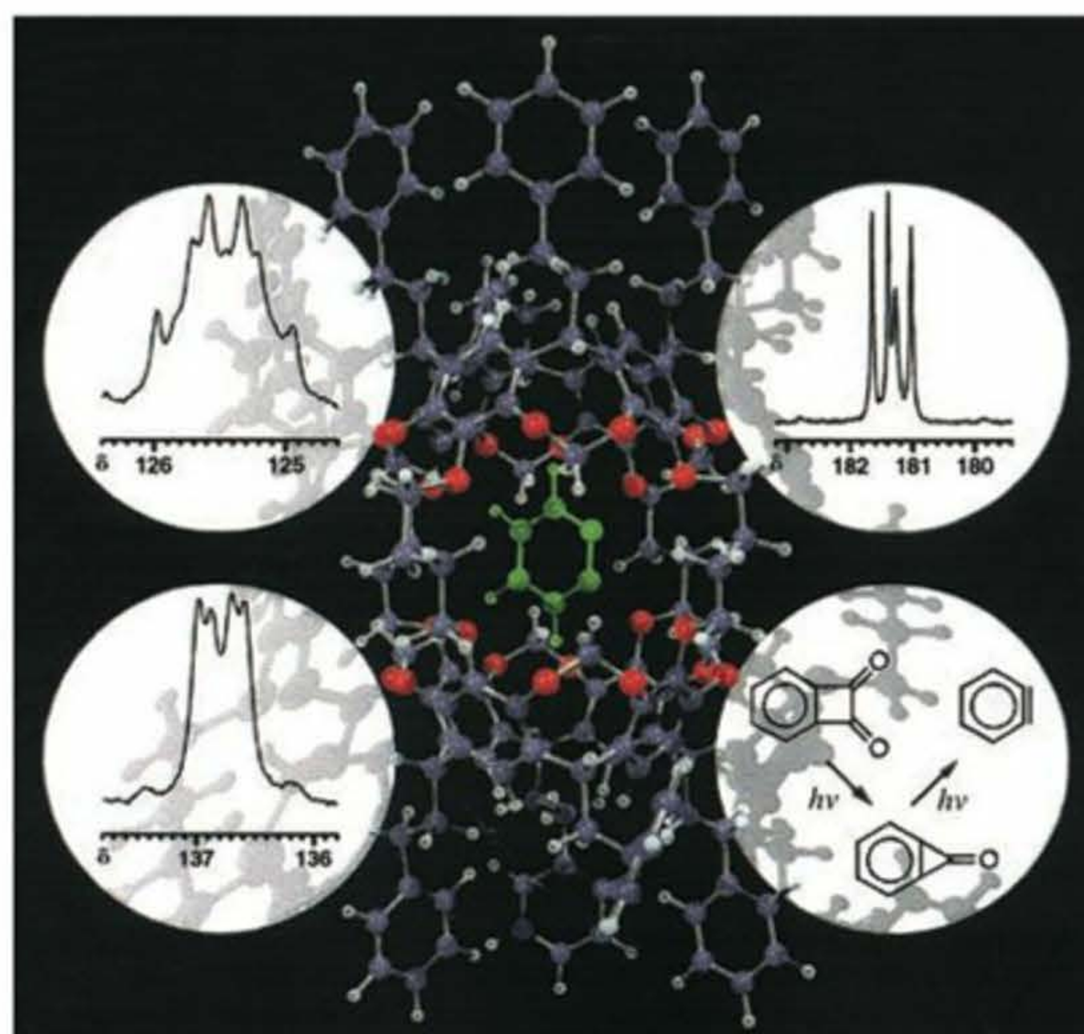
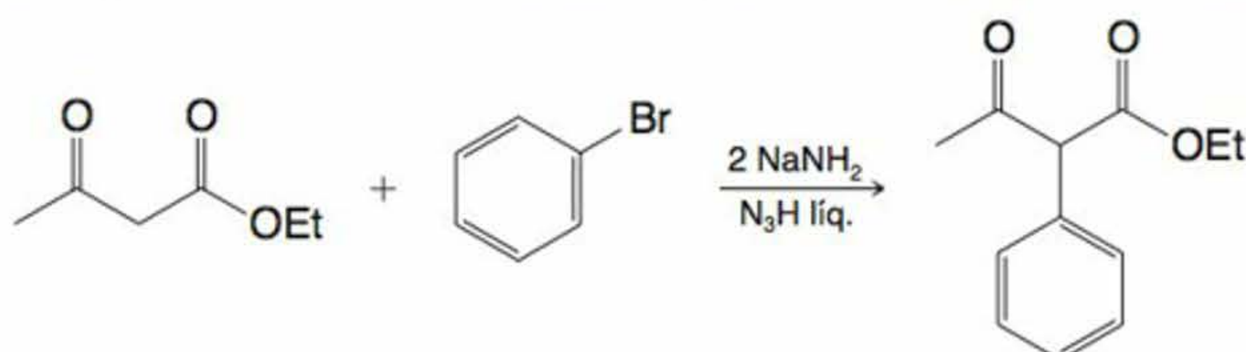


Figura 21.2 Um gráfico molecular do benzino (verde) aprisionado em um hemicarcerando. As imagens dos dados de RMN de ^{13}C do benzino e uma reação utilizada para sintetizá-lo são mostradas nos círculos brancos.

21.11C Fenilação

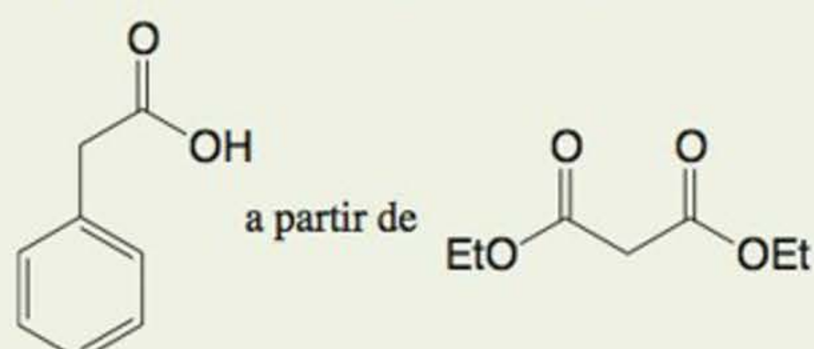
As reações envolvendo o benzino podem ser úteis para a formação de uma ligação carbono–carbono a um grupo fenila (um processo chamado de fenilação). Por exemplo, se o éster acetoacético é tratado com bromobenzeno e dois equivalentes em mol de amideto de sódio, ocorre a fenilação do acetoacetato de etila. A reação total é como se segue:



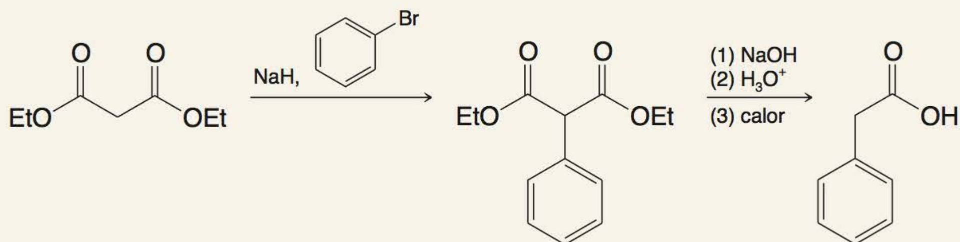
Os ésteres malônicos podem ser fenilados de uma maneira análoga. Esse processo é um complemento útil para as reações de alquilação de ésteres acetoacético e malônico que estudamos no Capítulo 18 porque, como você deve se lembrar, os substratos semelhantes ao bromobenzeno não são suscetíveis a reações S_N2 [veja a Seção 6.14A e o Problema de Revisão 18.8(c)].

Problema Resolvido 21.5

Escreva uma síntese do ácido fenilacético a partir do malonato de dietila.



ESTRATÉGIA E RESPOSTA O malonato de dietila deve primeiramente ser substituído por um grupo fenila no carbono α e, então, hidrolizado e descarboxilado. A introdução do grupo fenila requer o envolvimento de um intermediário benzino.



Problema de Revisão 21.10 Quando o *o*-clorotolueno é submetido às condições utilizadas no processo Dow (isto é, NaOH aquoso a 350°C à alta pressão), os produtos da reação são o *o*-cresol e o *m*-cresol. O que esse resultado sugere sobre o mecanismo do processo Dow?

Problema de Revisão 21.11 Quando o 2-bromo-1,3-dimetilbenzeno é tratado com amideto de sódio em amônia líquida, não ocorre substituição. Este resultado pode ser interpretado como provedor de evidência para o mecanismo de eliminação–adição. Explique como essa interpretação pode ser fornecida.

Problema de Revisão 21.12 **(a)** Esboce um mecanismo passo a passo para a fenilação do éster acetoacético pelo bromobenzeno e dois equivalentes em mol de amideto de sódio. (Por que são necessários dois equivalentes em mol de $NaNH_2$?) **(b)** Qual produto seria obtido pela hidrólise e descarboxilação do éster acetoacético fenilado? **(c)** Como você prepararia o ácido 2-fenilpropanoico a partir do éster malônico?

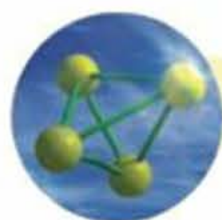
21.12 *Análise Espectroscópica de Fenóis e Haletos de Arila*

Espectro no Infravermelho Os fenóis mostram uma banda de absorção característica (geralmente larga) surgindo do estiramento O—H na região de 3400–3600 cm^{-1}. Os fenóis e haletos de arila também mostram as absorções características que surgem dos seus anéis de benzeno (veja a Seção 14.11C).

Espectro de RMN de ^{1}H O próton hidroxílico de um fenol é mais desblindado do que aquele de um álcool devido à proximidade da corrente de elétrons π do anel benzênico. A posição exata do sinal do O—H depende da extensão da ligação de hidrogênio e se a ligação de hidrogênio é *intermolecular ou intramolecular*. A extensão da ligação de hidrogênio intermolecular depende da concentração do fenol e isso afeta fortemente a posição do sinal do O—H. No próprio fenol, por exemplo, a posição do sinal do O—H varia de δ 2,55 para o fenol puro a δ 5,63 em uma concentração de 1% em CCl_4. Os fenóis com ligação de hidrogênio intramolecular forte, como o salicilaldeído, apresenta os sinais de O—H entre δ 0,5 e δ 1,0 e a posição do sinal varia apenas ligeiramente com a concentração. Como com outros prótons que sofrem troca (Seção 9.10), a identidade de um próton O—H de um fenol pode ser determinada pela adição de D_2O à amostra. O próton do O—H sofre troca rápida com o deutério e o sinal do próton desaparece. Os prótons aromáticos dos fenóis e haletos de arila fornecem sinais na região δ 7–9.

Espectro de RMN de ^{13}C Os átomos de carbono do anel aromático dos fenóis e haletos de arila aparecem na região δ 135–170.

Espectro de Massa Os espectros de massa dos fenóis geralmente mostram um pico molecular proeminente, $M^{+\cdot}$. Os fenóis que têm um hidrogênio benzílico produzem um pico $M^{+\cdot} - 1$ que pode ser maior do que o pico $M^{+\cdot}$.



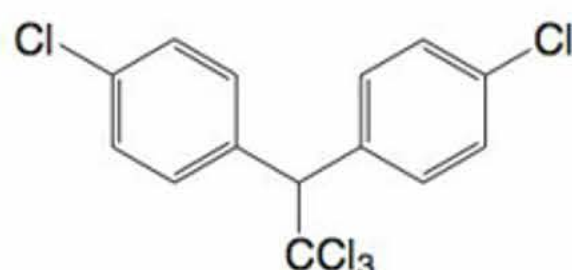
A QUÍMICA DE ...

Haletos de Arila: Seus Usos e Implicações Ambientais

Haletos de Arila como Inseticidas

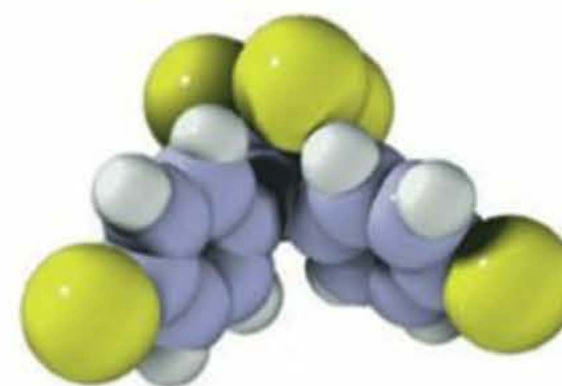
Os insetos, especialmente os mosquitos, as pulgas e os piolhos, têm sido responsáveis por inúmeras mortes de humanos através da história. A peste bulbônica ou "morte negra" do período medieval que matou aproximadamente um terço da população da Europa originou-se nas pulgas. A malária e a febre amarela, doenças que têm sido responsáveis pela perda de milhões de vidas só no século XX, são doenças originárias de mosquitos.

Um composto largamente conhecido por suas propriedades inseticidas é o DDT [1,1,1-tricloro-2,2-bis(4-clorofenil) etano].



DDT
[1,1,1-tricloro-2,2-bis(4-clorofenil)etano]

A partir do início da década de 1940 até o início da década de 1970, quando sua utilização foi banida nos Estados Unidos, vastas quantidades de DDT foram borrifadas em muitas partes do mundo num esforço de destruir os insetos. Esses esforços livraram várias áreas do mundo de doenças transmitidas por insetos, especialmente aqueles responsáveis pela malária, pela febre amarela, pela doença do sono (causada pela mosca tsé-tsé) e pelo tifo. Embora ela tenha ressurgido, desde aproximadamente 1970, a malária tinha sido grandemente eliminada do mundo desenvolvido. De



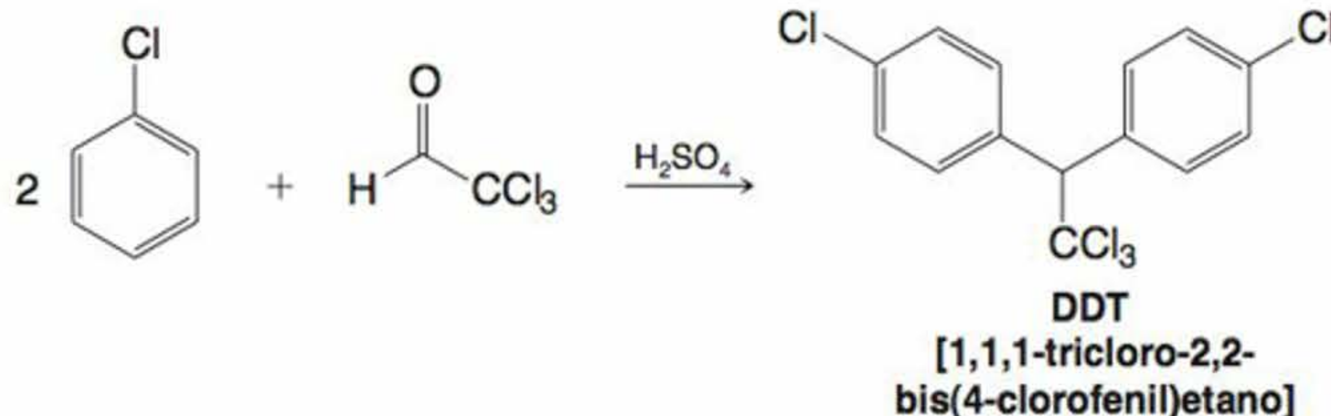
DDT.

acordo com estimativas da Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos, a utilização do DDT durante aquele tempo preveniu mais de 500 milhões de mortes somente por malária.

Com o tempo, no entanto, começou a tornar-se claro que a utilização extraordinária do DDT tinha efeitos colaterais danosos. Os haletos de arila geralmente são compostos altamente estáveis que são destruídos somente lentamente por processos naturais. Como consequência, eles permanecem no ambiente por anos; eles são o que chamamos na atualidade de "inseticidas persistentes" ou "inseticidas duros". A U.S. Environmental Protection Agency (Agência de Proteção Ambiental dos EUA) baniu o uso de DDT no iníco de 1973.

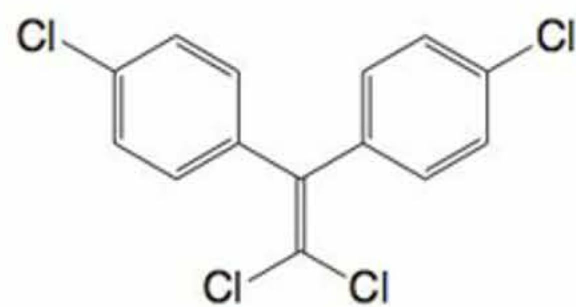
Os haletos de arila também são solúveis em gordura e tendem a se acumular nos tecidos gordurosos de muitos animais. A cadeia alimentar, que vai desde o plâncton para pequenos peixes, para os pássaros e daí para animais maiores, incluindo os humanos, tende a aumentar as concentrações de haletos de arila em cada etapa.

O hidrocarboneto clorado DDT é preparado a partir de materiais de partida baratos, o clorobenzeno e o tricloroacetaldeído. A reação, mostrada a seguir, é catalisada por ácido.



DDT
[1,1,1-tricloro-2,2-bis(4-clorofenil)etano]

Na natureza o principal produto de decomposição do DDT é o DDE.



DDE
[1,1-dicloro-2,2-bis(4-clorofenil)eteno]

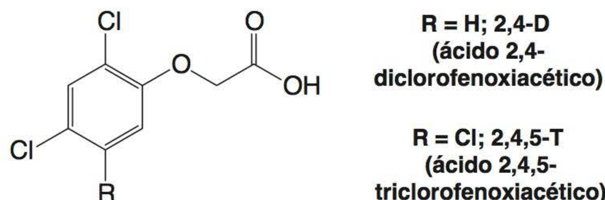
Estimativas indicam que aproximadamente 1 bilhão de libras de DDT foram borrifados por todo o ecossistema mundial. Um efeito ambiental pronunciado do DDE, após a conversão a partir do DDT, tem sido em sua ação na formação da casca dos ovos em muitos pássaros. O DDE inibe a enzima *anidrase carbônica* que controla o fornecimento de cálcio para a formação da casca. Como consequência, as cascas são frequentemente muito frágeis e não sobrevivem a tempo de terminar a incubação. Durante o final da década de 1940, a população de águias, falcões e gaviões caiu drasticamente. Há pouca dúvida de que o DDT foi o principal responsável. O DDE também se acumula nos tecidos gordurosos dos humanos. Apesar de os humanos parecerem ter uma tolerância a curto prazo a níveis moderados de DDE, os efeitos a longo prazo são incertos.

Problema para Estudo 1 O mecanismo para a formação do DDT a partir do clorobenzeno e do tricloroacetaldeído em ácido sulfúrico envolve duas reações de substituição aromática eletrofílica. Na primeira reação de substituição eletrofílica, o eletrófilo é o tricloroacetaldeído protonado. Na segunda, o eletrófilo é um carbocátion. Proponha um mecanismo para a formação do DDT.

Problema para Estudo 2 Que tipo de reação está envolvido na conversão do DDT em DDE?

Haletos Orgânicos como Herbicidas

Outros compostos orgânicos clorados têm sido extensivamente utilizados como herbicidas. Os dois exemplos a seguir são o 2,4-D e o 2,4,5-T.



Quantidades enormes desses dois compostos foram utilizadas em uma mistura aproximadamente de 1:1 como o desfolhante Agente Laranja durante a Guerra do Vietnã. Algumas amostras do 2,4,5-T mostraram ser teratogênicas (um agente deformante de feto) e seu uso foi proibido nos Estados Unidos.

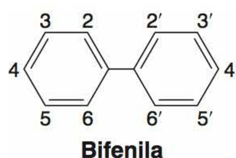


2,3,7,8-tetraclorodibenzodioxina (também conhecido como TCDD)

Esta dioxina também é altamente estável; ela persiste no ambiente, e por causa da sua solubilidade em gorduras ela pode ser escalar na cadeia alimentar. Em quantidades subletais ela pode causar uma doença de desfiguração da pele chamada de cloracne.

Bifenilas Policloradas (PCBs)

Misturas de bifenilas policloradas têm sido produzidas e utilizadas comercialmente desde 1929. Nessas misturas, as bifenilas com átomos de cloro em quaisquer das posições numeradas (veja a estrutura a seguir) podem estar presentes. Ao todo, existem 210 compostos possíveis. Uma mistura comercial típica pode conter até 50 diferentes PCBs. As misturas são geralmente classificadas com base no seu teor de cloro e muitas misturas industriais contêm de 40 a 60% de cloro.



Bifenila

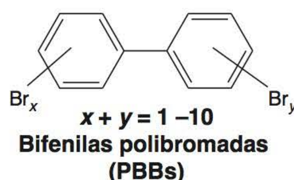
As bifenilas policloradas têm tido uma imensidão de usos: como agentes trocadores de calor nos transformadores; em capacitores, em termostatos e em sistemas hidráulicos; como plastificantes em copos de café de poliestireno, sacos para alimentos congelados, embalagens de pão e revestimento plástico para mamadeiras. Elas têm sido utilizadas em tintas de impressão, em papéis-carbono sem carbono e como ceras para fazer moldes para fundição de metais. Entre 1929 e 1972, aproximadamente 500.000 toneladas de PCBs foram manufaturadas.

As bifenilas policloradas são altamente persistentes no ambiente e, sendo solúveis em gorduras, tendem a se acumular na cadeia alimentar. As PCBs tem sido encontradas na água das chuvas, em muitas espécies de peixes, pássaros e outros animais (incluindo ursos polares), por todo o planeta e em tecido humano. Os peixes que se alimentam nas águas contaminadas por PCBs, por exemplo, têm níveis de PCB 1000 a 100.000 vezes o nível da água que o cerca e essa quantidade é ainda mais amplificada nos pássaros que se alimentam dos peixes. A toxicidade das PCBs depende da composição individual da mistura.

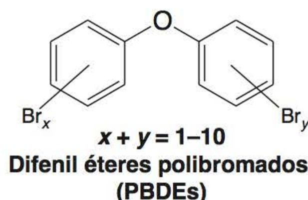
Até 1975, que é uma data bem recente, as companhias industriais estavam lançando legalmente PCBs dentro do rio Hudson. Em 1977, a EPA (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos) proibiu o descarte direto nos rios e desde 1979 sua fabricação, processamento e distribuição foram proibidos. Em 2000, a EPA especificou determinadas seções do rio Hudson para remoção das PCBs. Em 2009, um plano para descontaminar partes do rio Hudson por dragagem foi finalmente implementado. Veja em "A Química de ... Desalogenação Bactericida de um Derivado PCB" (Seção 21.11B) para um método potencial de remediação de contaminação por PCB.

Bifenilas e Éteres Bifenila Polibromados (PBBs e PBDEs)

Assim como as bifenilas policloradas (PCBs), compostos aromáticos polibromados têm sido utilizados na indústria desde o início do século XX. As propriedades de retardo de chama de bifenilas e éteres de bifenila polibromados e policlorados, por exemplo, levaram à aplicação destes compostos em materiais de construção, móveis, roupas e outros itens de consumo. Entretanto, a descoberta nos anos 1970 em Michigan de bifenilas polibromadas em ração animal e, subsequentemente, em carne e produtos de consumo diário, culminou com a suspensão do uso de PBBs em 1979.



$x + y = 1 - 10$
Bifenilas polibromadas (PBBs)



$x + y = 1–10$
Difenil éteres polibromados (PBDEs)

(x e y indicam a possibilidade de posições múltiplas de substituição do bromo em cada anel.)

Enquanto isso, há uma crescente preocupação sobre éteres de difenila polibromados (PBDEs). Embora o uso de PDBEs poderia potencialmente salvar vidas e propriedades em seu papel como retardantes de chama, esses compostos são agora dispersos no ambiente e estudos têm conduzido a uma preocupação significante a respeito de sua toxicidade para os humanos e outros animais. Da mesma forma que as PCBs, as bifenilas polibromadas e os éteres de difenila polibromados persistem no ambiente e são acumulados em tecidos de gordura biológicos. PDBEs têm sido encontrados em pássaros, peixes e leite de amamentação. Eles estão hoje proibidos em certas áreas.

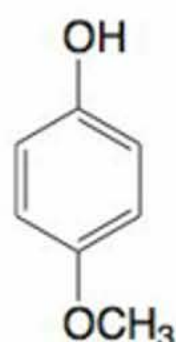
Termos e Conceitos Fundamentais

Os principais termos e conceitos que estão realçados ao longo do capítulo **impressos em negrito azul** estão definidos no glossário (ao final de cada volume).

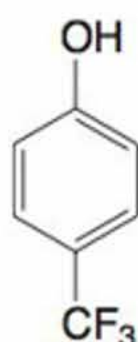
Problemas

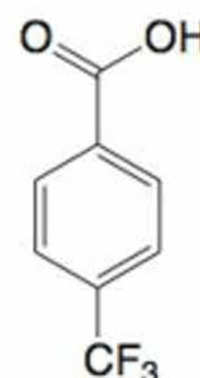
PROPRIEDADES FÍSICAS

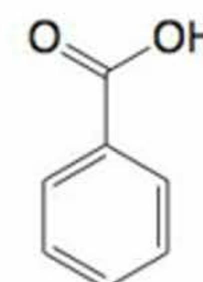
21.13 Ordene os seguintes compostos em ordem crescente de acidez.











21.14 Sem consultar tabelas, selecione o ácido mais forte de cada um dos seguintes pares:

(a) 4-Metilfenol e 4-fluorofenol
(b) 4-Metilfenol e 4-nitrofenol
(c) 4-Nitrofenol e 3-nitrofenol
(d) 4-Metilfenol e álcool benzílico
(e) 4-Fluorofenol e 4-bromofenol

21.15 Quais produtos você obteria de cada uma das seguintes reações ácido–base?

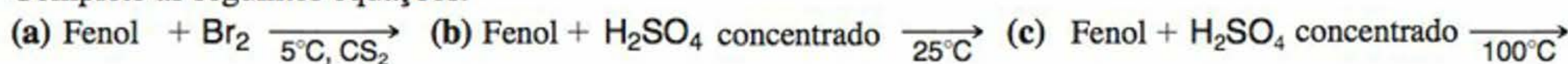
(a) Etóxido de sódio em etanol + fenol →
(b) Fenol + hidróxido de sódio aquoso →
(c) Fenóxido de sódio + ácido clorídrico aquoso →
(d) Fenóxido de sódio + H_2O + CO_2 →

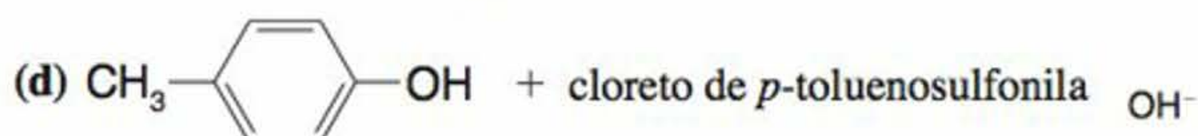
21.16 Descreva um teste químico simples que poderia ser utilizado para distinguir entre os membros de cada um dos seguintes pares de compostos:

(a) 4-Clorofenol e 4-cloro-1-metilbenzeno
(b) 4-Metilfenol e ácido 4-metilbenzoico
(c) 4-Metilfenol e 2,4,6-trinitrofenol
(d) Etil fenil éter e 4-etilfenol

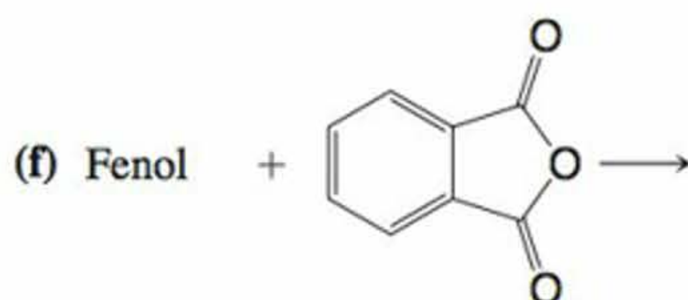
REAÇÕES GERAIS

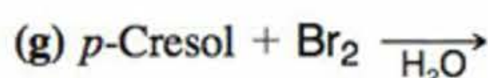
21.17 Complete as seguintes equações:

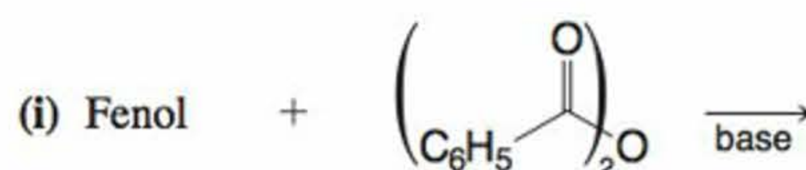




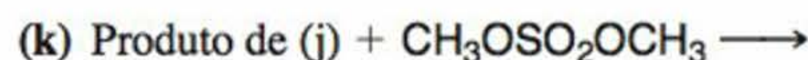


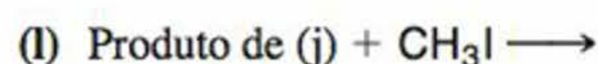




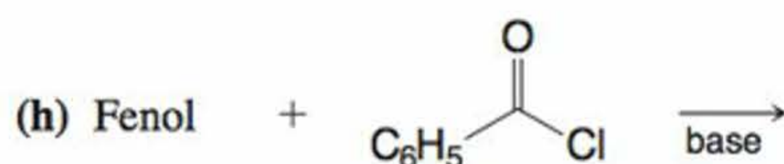








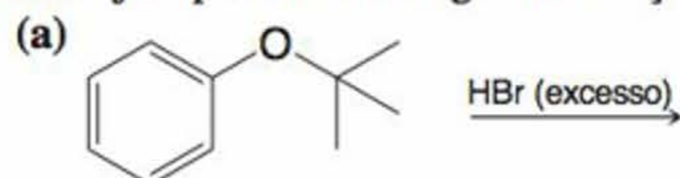
(h) Fenol +



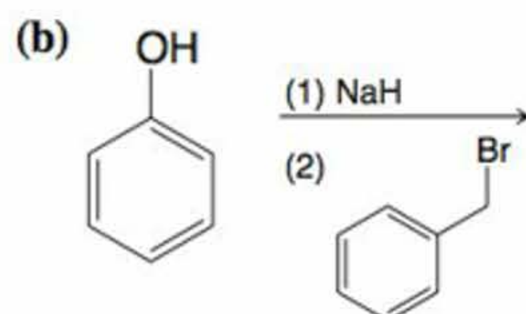


21.18 Preveja o produto das seguintes reações:

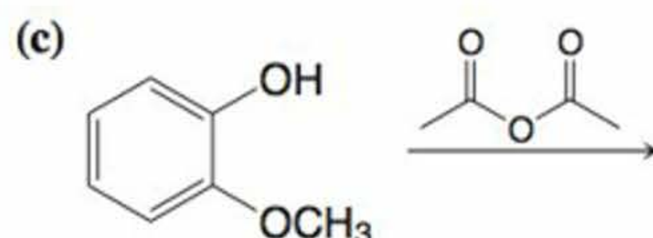
(a)



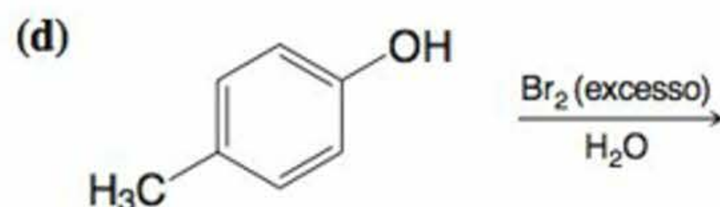
(b)



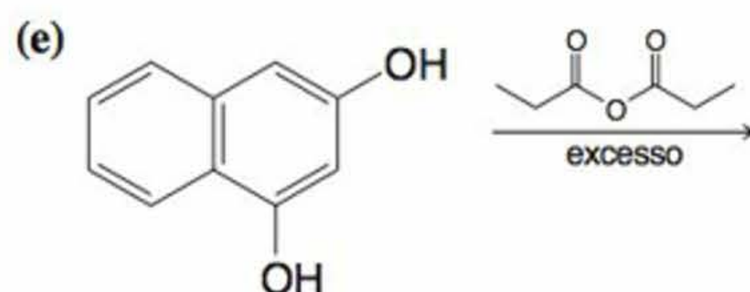
(c)



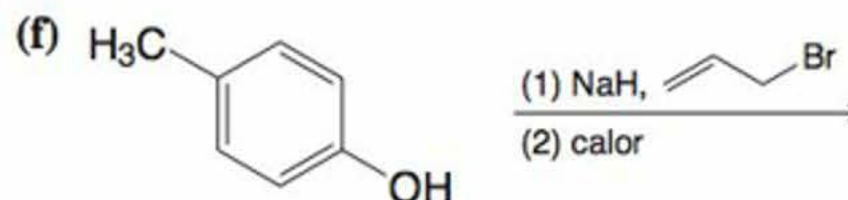
(d)



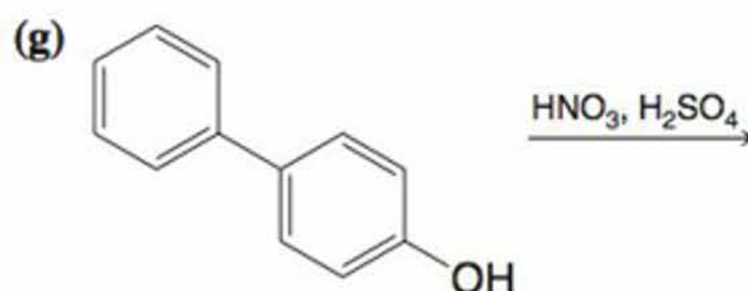
(e)



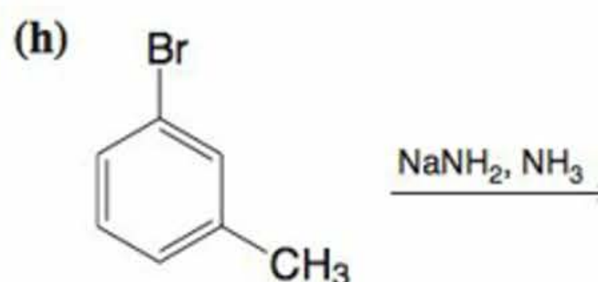
(f)



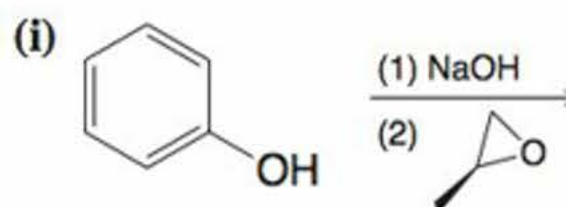
(g)



(h)

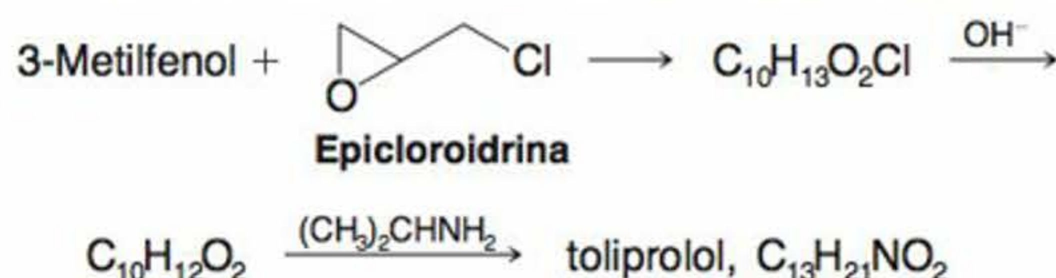


(i)

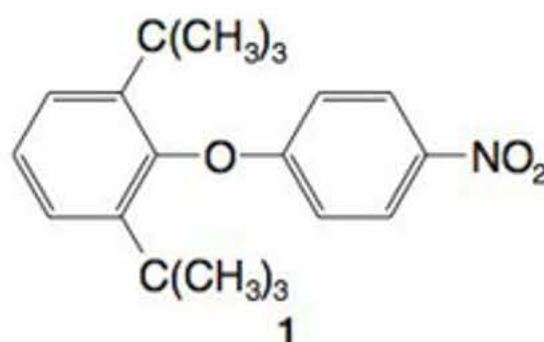


MECANISMOS E SÍNTESES

21.19 Uma síntese do bloqueador do receptor β chamado de toliprolol começa com uma reação entre o 3-metilfenol e a epicloroidrina. A síntese é esboçada adiante. Dê as estruturas dos intermediários e do toliprolol.



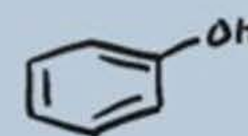
21.20 Deixou-se o *p*-cloronitrobenzeno reagir com o 2,6-di-*terc*-butilfenóxido de sódio com a intenção de preparar o difenil éter **1**. O produto não foi **1**, mas, em vez dele, um isômero de **1** que ainda possuía um grupo hidroxila fenólico:

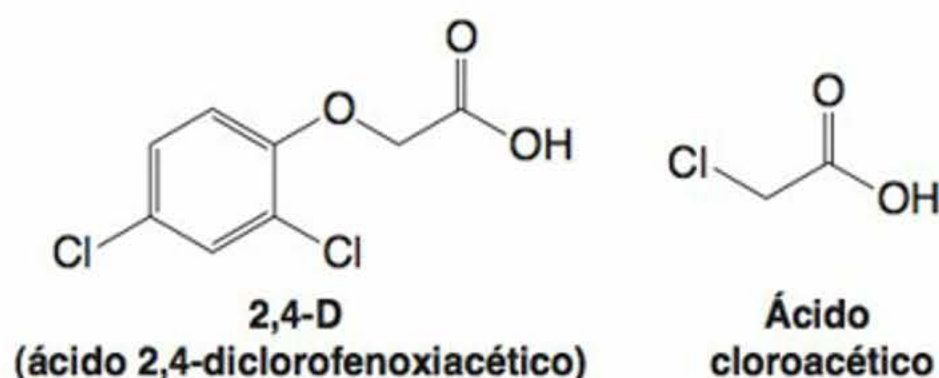


Qual era esse produto e como pode ser explicada esta formação?

21.21 Quando o *m*-clorotolueno é tratado com amideto de sódio em amônia líquida, os produtos da reação são *o*-, *m*- e *p*-toluidina (isto é, *o*-$CH_3C_6H_4NH_2$, *m*-$CH_3C_6H_4NH_2$ e *p*-$CH_3C_6H_4NH_2$). Proponha mecanismos plausíveis que expliquem a formação de cada produto.

21.22 O herbicida **2,4-D** pode ser sintetizado a partir do fenol e do ácido cloroacético. Esboce as etapas envolvidas.

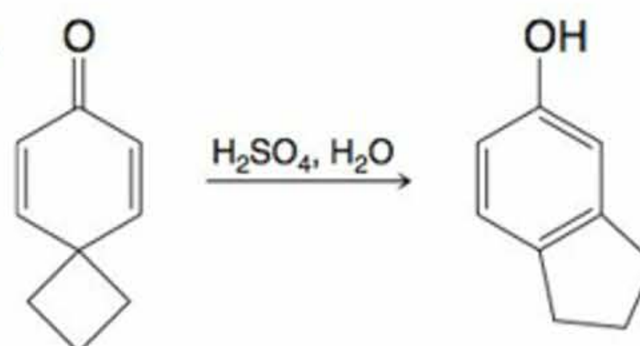




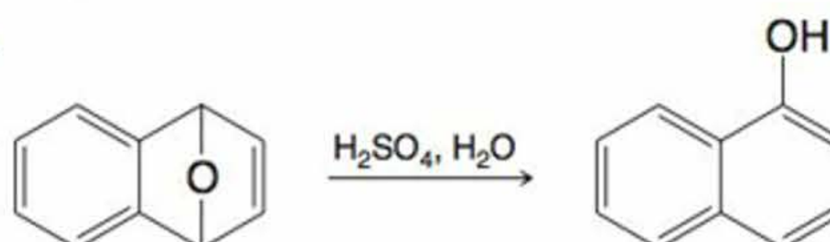
2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) **Ácido cloroacético**

21.23 A primeira síntese de um éter de coroa (Seção 11.16) realizada por C. J. Pedersen (da Empresa DuPont) envolveu o tratamento do 1,2-benzenodiol com o di(2-cloroetil) éter $(ClCH_2CH_2)_2O$, na presença de NaOH. O produto foi um composto chamado de dibenzo-18-coroa-6. Dê a estrutura do dibenzo-18-coroa-6 e forneça um mecanismo plausível para a sua formação.

21.24 Forneça um mecanismo para a seguinte reação.

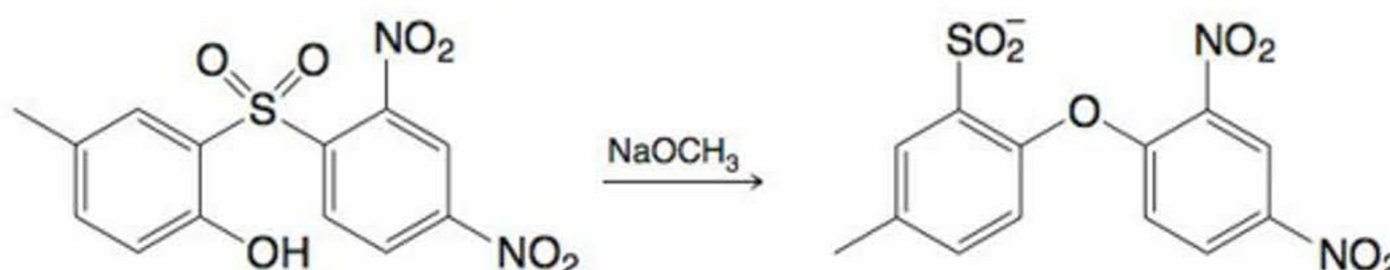


21.25 Forneça um mecanismo para a seguinte reação.

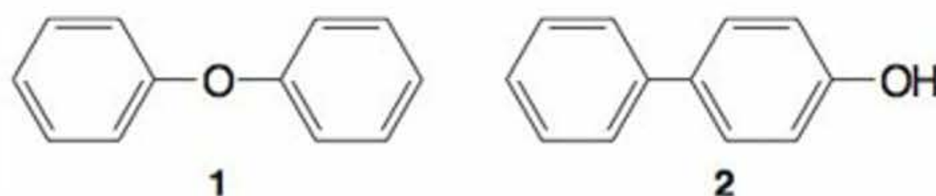


21.26 O antioxidante e conservante de alimentos largamente utilizado chamado de **BHA** (**h**idroxi**a**nisol **b**utilado) é na realidade uma mistura do 2-*terc*-butil-4-metoxifenol e do 3-*terc*-butil-4-metoxifenol. O BHA é sintetizado a partir do *p*-metoxifenol e do 2-metilpropeno. **(a)** Sugira como isso é feito. **(b)** Outro antioxidante largamente utilizado é o BHT (hidroxitolueno butilado). O BHT é na realidade o 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol e as matérias-primas utilizadas na sua produção são o *p*-cresol e o 2-metilpropeno. Que reação é utilizada aqui?

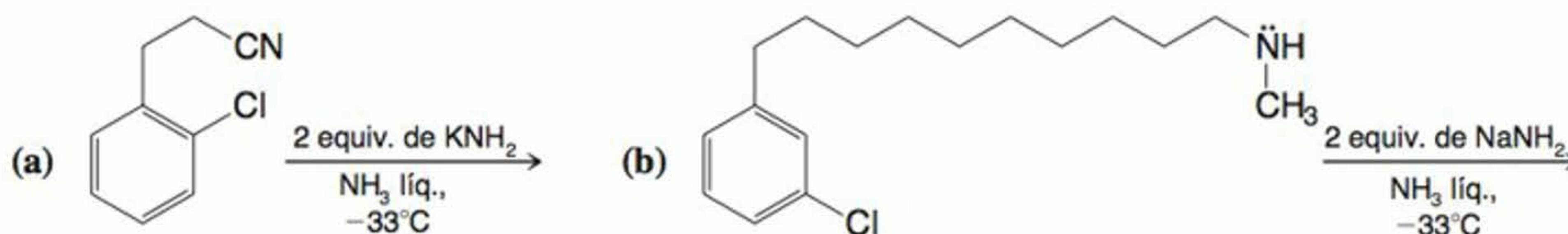
21.27 Forneça um mecanismo para a seguinte reação.



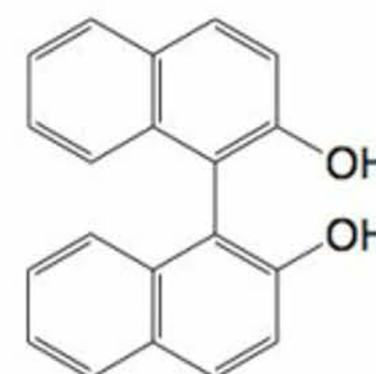
21.28 Explique o fato de o processo Dow para a produção do fenol produzir tanto o difenil éter (**1**) quanto o 4-hidroxifenil (**2**) como subprodutos:



21.29 Prediga o resultado das seguintes reações:



21.30 Explique como é possível para o 2,2′-di-hidroxi-1,1′-binaftil (adiante) existir em formas enantioméricas.



21.31 Os fenóis geralmente são antioxidantes eficientes (veja o Problema 21.26 e "A Química de ... Antioxidantes" na Seção 10.11) porque se diz que eles "aprisionam" radicais. O aprisionamento ocorre quando os fenóis reagem com radicais altamente reativos para produzir radicais fenólicos menos reativos (mais estáveis). (**a**) Mostre como o próprio fenol deveria reagir com um radical alcóxido (RO·) em uma reação de abstração de hidrogênio envolvendo o —OH fenólico. (**b**) Escreva estruturas de ressonância para o radical resultante que expliquem o fato de eles serem relativamente não reativos.

ESPECTROSCOPIA

21.32 Um composto **X** ($C_{10}H_{14}O$) se dissolve em hidróxido de sódio aquoso, mas é insolúvel em bicarbonato de sódio aquoso. O composto **X** reage com bromo em água para produzir um derivado de dibromo, $C_{10}H_{12}Br_2O$. A região 3000–4000 cm^{-1} do espectro no IV de **X** mostra um pico largo centrado em 3250 cm^{-1}; a região de 680–840 cm^{-1} mostra um pico intenso em 830 cm^{-1}. O espectro de RMN de ^1H de **X** fornece o seguinte: singleto em δ 1,3 (9H), singleto em δ 4,9 (1H) e multipleto em δ 7,0 (4H). Qual é a estrutura de **X**?

21.33 O composto **Z** ($C_5H_{10}O$) descolore o bromo em tetracloreto de carbono. O espectro no IV de **Z** mostra um pico largo na região 3200–3600 cm^{-1}. O espectro de RMN de ^1H de 300 MHz de **Z** é fornecido na Fig. 21.3. Proponha uma estrutura para **Z**.

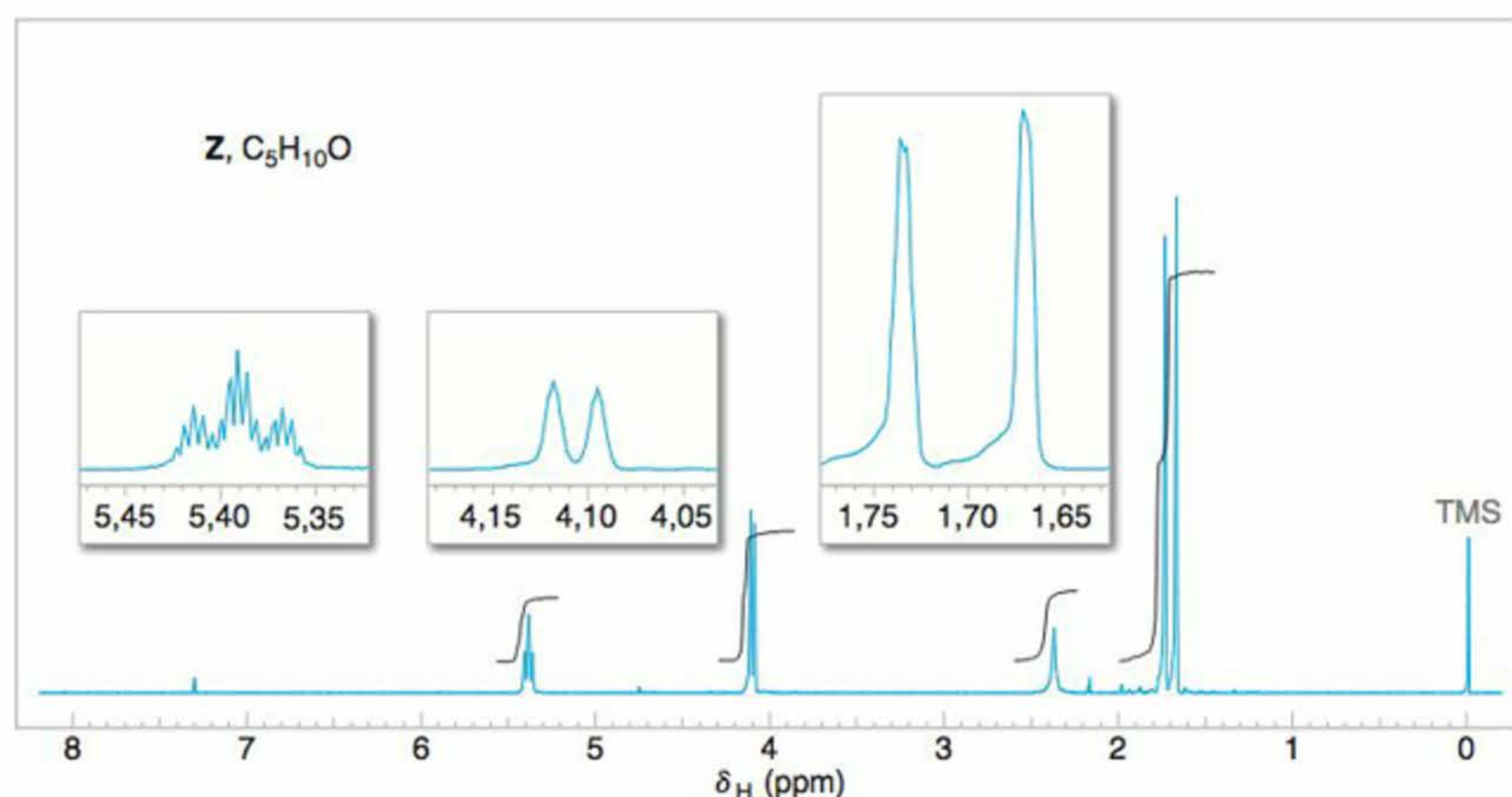
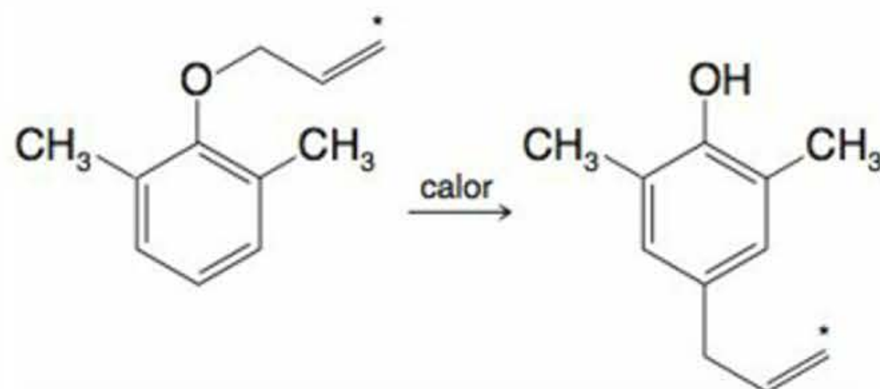


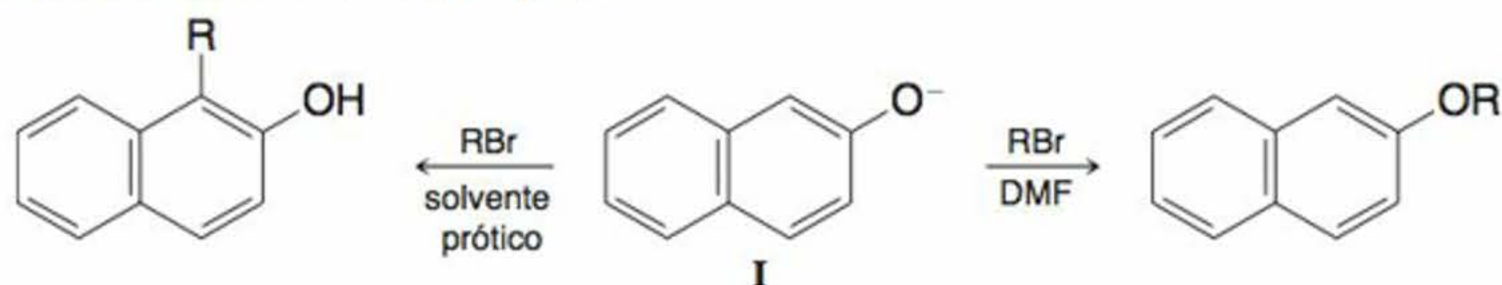
Figura 21.3 O espectro de RMN de ^1H de 300 MHz do composto Z (Problema 21.33). As expansões dos sinais são mostradas nos gráficos inseridos.

Problemas de Desafio

21.34 Explique por que, no caso mostrado a seguir, o grupo alila migrou sem ter ocorrido nenhuma troca na posição do átomo de carbono marcado no grupo alila:



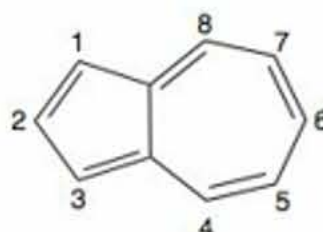
21.35 Nos solventes próticos o íon naftóxido (**I**) é alquilado principalmente na posição 1 (*C*-alquilação) enquanto em solventes polares apróticos, tais como a DMF, o produto é quase exclusivamente o resultado de uma síntese de éter de Williamson convencional (*O*-alquilação):



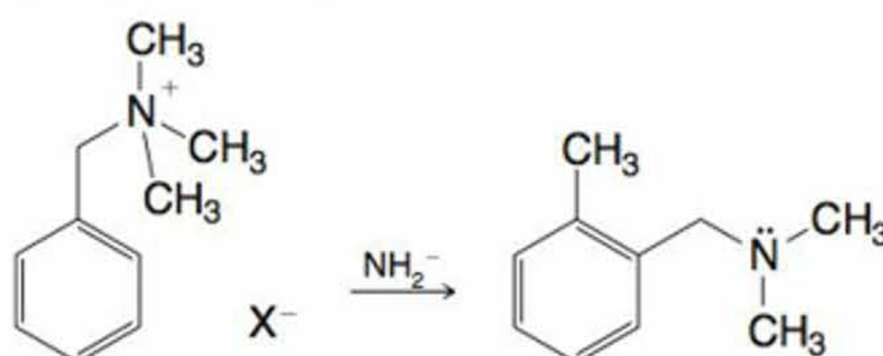
Por que a troca de solvente faz diferença?

21.36 Ao comparar as reações de substituição aromática nucleofílica que diferem apenas na identidade do halogênio que é o grupo abandonador no substrato, descobre-se que o substrato fluorado reage mais rapidamente do que quaisquer casos onde o bromo ou o cloro é o grupo abandonador. Explique esse comportamento, que é contrário à tendência entre os halogênios como grupos abandonadores nas reações S_N1 e S_N2 (em solventes próticos).

21.37 No caso dos azulenos substituídos de halogênio, um átomo de halogênio no C6 pode ser deslocado por nucleófilos enquanto um mesmo átomo no C1 não é reativo frente a nucleófilos. Forneça uma razão para essa diferença de comportamento.

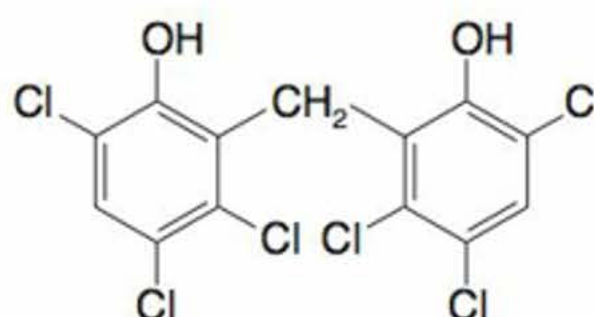


21.38 No rearranjo de Sommelet–Hauser, um sal de amônio quaternário benzílico reage com uma base forte para fornecer uma amina terciária benzílica, como exemplificado a seguir:

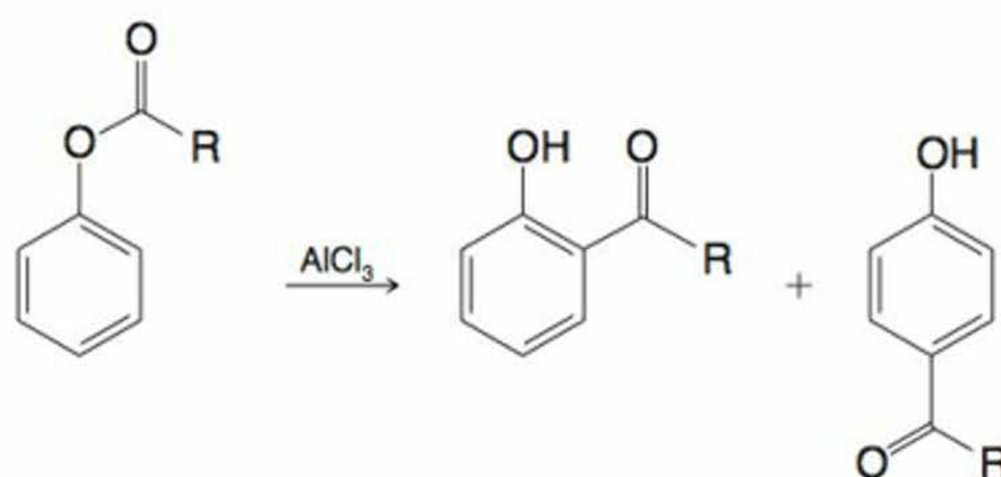


Sugira um mecanismo para esse rearranjo.

21.39 O hexaclorofeno foi largamente utilizado como germicida até que foi proibido em 1972, depois que mostrou-se que ele causa danos cerebrais em testes em animais. Sugira como esse composto poderia ser sintetizado, partindo-se do benzeno.



21.40 O rearranjo de Fries ocorre quando um éster fenólico é aquecido com um catalisador de Friedel–Crafts como o $AlCl_3$:

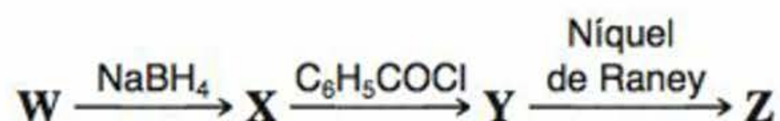


A reação pode produzir fenóis acilados tanto orto quanto para, o primeiro geralmente favorecido por altas temperaturas e o último por temperaturas baixas. (**a**) Sugira um experimento que poderia indicar se a reação é inter ou intramolecular. (**b**) Explique o efeito da temperatura na formação do produto.

21.41 O Composto **W** foi isolado de um anelídeo marinho comumente utilizado no Japão como uma isca de peixe, e mostrou ser a substância que fornece a esse organismo a toxicidade a alguns insetos que entram em contato com este organismo.

MS (*m/z*): 151 (abundância relativa 0,09), 149 ($M^{\cdot +}$, abundância relativa 1,00), 148
IV (cm^{-1}): 2960, 2850, 2775
RMN de ^{1}H (δ): 2,3 (s, 6H), 2,6 (d, 4H) e 3,2 (pent, 1H)
RMN de ^{13}C (δ): 38 (CH_3), 43 (CH_2) e 75 (CH)

Estas reações foram utilizadas para obter informação adicional sobre a estrutura de W:



O composto **X** teve uma nova banda no IV em 2570 cm^{-1} e esses dados de RMN:

RMN de ^{1}H (δ): 1,6 (t, 2H), 2,3 (s, 6H), 2,6 (m, 4H) e 3,2 (pent, 1H)
RMN de ^{13}C (δ): 28 (CH_2), 38 (CH_3) e 70 (CH)

O composto **Y** teve esses dados:

IV (cm^{-1}): 3050, 2960, 2850, 1700, 1610, 1500, 760, 690
RMN de ^{1}H (δ): 2,3 (s, 6H), 2,9 (d, 4H), 3,0 (pent, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,6 (m, 2H) e 8,0 (m, 4H)
RMN de ^{13}C (δ): 34 (CH_2), 39 (CH_3), 61 (CH), 128 (CH), 129 (CH), 134 (CH), 135 (C) e 187 (C)

O composto **Z** teve

MS (*m/z*): 87 ($M^{\cdot+}$), 86, 72
IV (cm^{-1}): 2960, 2850, 1385, 1370, 1170
RMN de ^{1}H (δ): 1,0 (d, 6H), 2,3 (s, 6H) e 3,0 (hepteto, 1H)
RMN de ^{13}C (δ): 21 (CH_3), 39 (CH_3) e 55 (CH)

Quais são as estruturas de **W** e de cada um dos seus produtos de reação **X**, **Y** e **Z**?

21.42 Os fenóis geralmente não mudam com tratamento com boroidreto de sódio seguido por acidificação para destruir o excesso de hidreto que não reagiu. Por exemplo, o 1,2-, 1,3- e 1,4-benzenodióis e o 1,2,3-benzenotriol são inalterados sob essas condições. Entretanto, o 1,3,5-benzenotriol (floroglucinol) fornece um alto rendimento de um produto **A** que tem essas propriedades:

MS (*m/z*): 110
IV (cm^{-1}): 3250 (largo), 1613, 1485
RMN de ^{1}H (δ em DMSO): 6,15(m, 3H), 6,89 (t, 1H) e 9,12 (s, 2H)

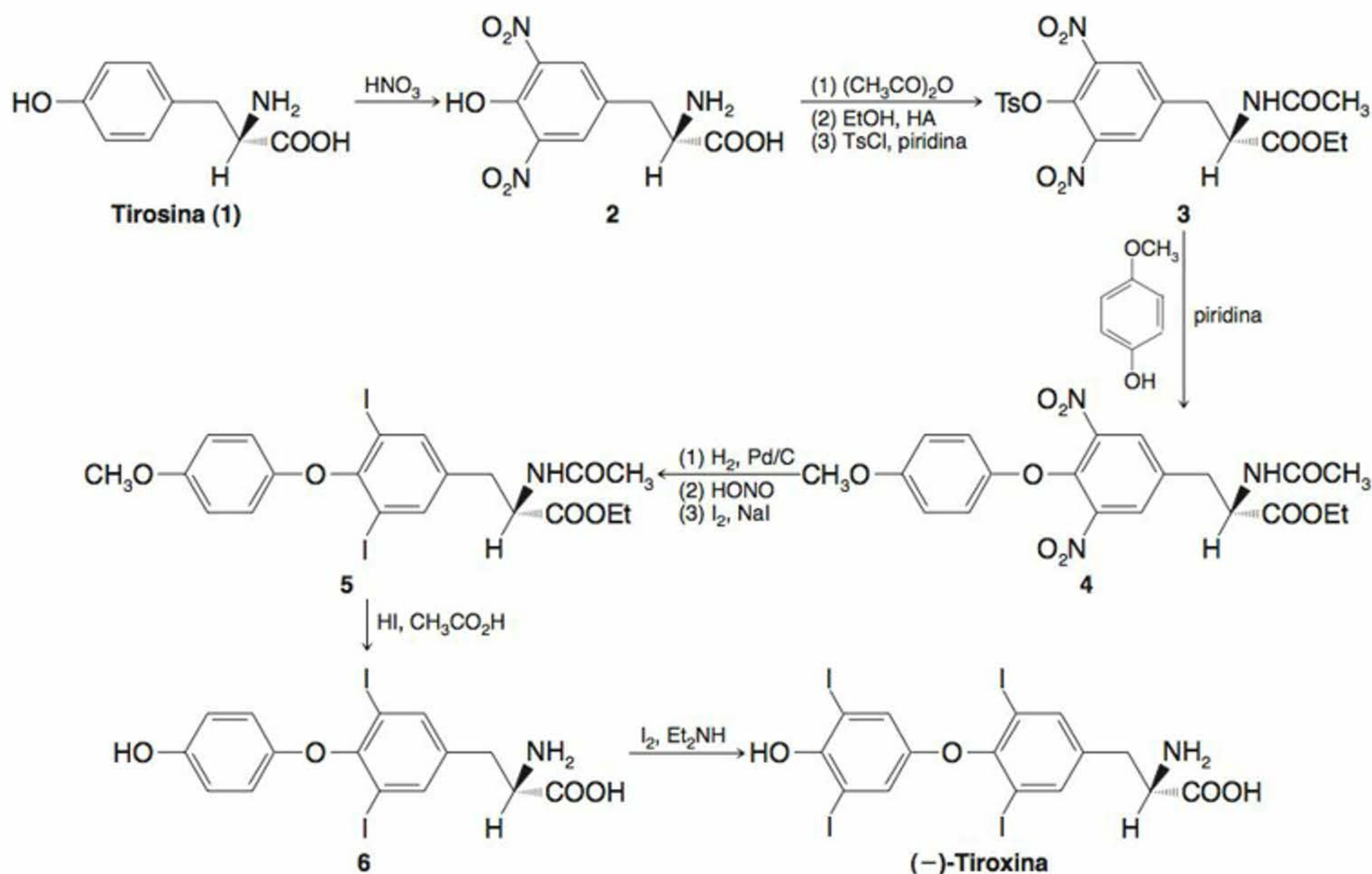
(a) Qual é a estrutura de **A**?
(b) Sugira um mecanismo através do qual ocorreu a reação anterior. (Sabe-se que o 1,3,5-benzenotriol tem mais tendência a existir na forma tautomérica ceto do que os fenóis mais simples.)

21.43 Abra o arquivo do modelo molecular do benzino e examine os seguintes orbitais moleculares: o LUMO (*lowest unoccupied molecular orbital*), o HOMO (*highest occupied molecular orbital*), o HOMO-1 (próximo orbital de menor energia), o HOMO-2 (próximo orbital de menor energia) e o HHOMO-1 (próximo orbital de menor energia). (**a**) Que orbital representa melhor a região da ligação π adicional no benzino seriam encontrados? (**b**) Que orbital aceitaria elétrons de uma base de Lewis numa adição nucleofílica no benzino? (**c**) Que orbitais são associados aos seis elétrons π do sistema aromático? Lembre-se de que cada orbital molecular pode conter um máximo de dois elétrons.

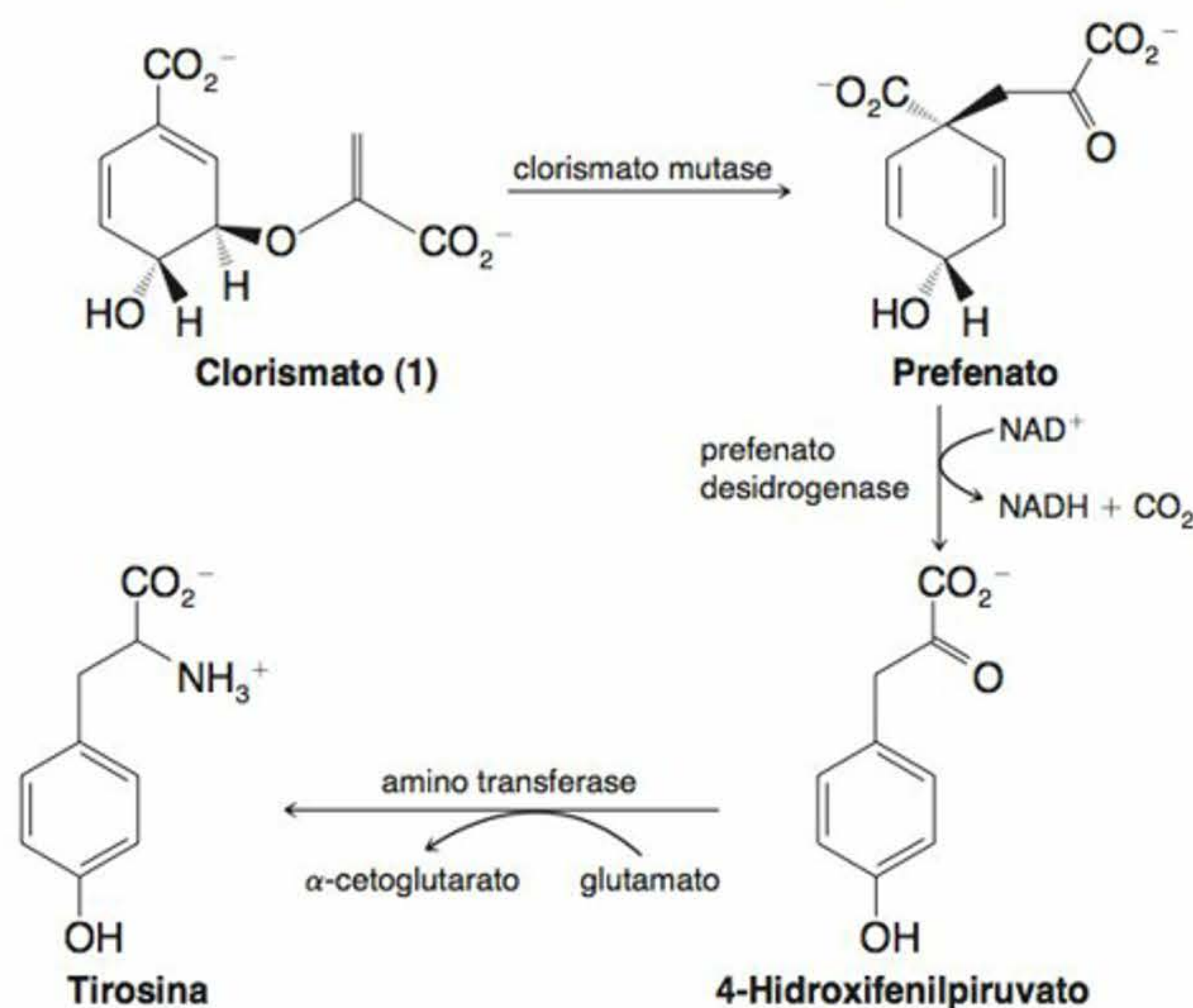
Problemas para Trabalho em Grupo

1. A tiroxina é um hormônio produzido pela glândula tireoide que está envolvida na atividade metabólica reguladora. Em um Problema para Trabalho em Grupo anterior (Capítulo 15) consideramos as reações envolvidas em uma síntese química da tirosina. A síntese a seguir é uma de tiroxina oticamente pura a partir do aminoácido tirosina (veja também o Problema 2, adiante). Essa síntese mostrou-se útil em escala industrial. (Esquema adaptado de Fleming, I. *Selected Organic Syntheses*, pp. 31–32. © 1973 John Wiley & Sons, Limited. **Reproduzido com permissão.**)

(**a**) **1** em **2** Qual o tipo de reação que está envolvido na conversão de **1** em **2**? Escreva um mecanismo detalhado para esta transformação. Explique por que os grupos nitro aparecem onde eles o fazem em **2**.
(**b**) **2** em **3** (i) Escreva um mecanismo detalhado para a etapa (1) na conversão de **2** em **3**.
(ii) Escreva um mecanismo detalhado para a etapa (2) na conversão de **2** em **3**.
(iii) Escreva um mecanismo detalhado para a etapa (3) na conversão de **2** em **3**.
(**c**) **3** em **4** (i) Qual o tipo de mecanismo de reação que está envolvido na conversão de **3** em **4**?
(ii) Escreva um mecanismo detalhado para a reação de **3** em **4**. Qual é o intermediário-chave envolvido?
(**d**) **5** em **6** Escreva um mecanismo detalhado para a conversão do grupo metóxido de **5** na hidroxila fenólica de **6**.



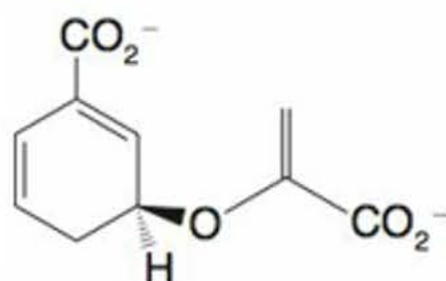
2. A tirosina é um aminoácido com uma cadeia lateral fenólica. A biossíntese da tirosina nas plantas e micróbios envolve a conversão enzimática do clorismato em prefenato, mostrada a seguir. O prefenato é então processado posteriormente para formar a tirosina. Essas etapas são mostradas aqui:



(a) Tem havido pesquisa e debate substanciais sobre a conversão enzimática do clorismato em prefenato pela clorismato mutase. Apesar de o mecanismo enzimático não deva ser exatamente análogo, qual reação de laboratório que já estudamos neste capítulo lembra a conversão bioquímica do clorismato em prefenato? Desenhe setas para mostrar o movimento de elétrons envolvidos em tal reação do clorismato em prefenato.

(b) Quando o tipo de reação que você propôs no item anterior é aplicado nas sínteses em laboratório, geralmente é o caso em que a reação segue através de um estado de transição consertado de conformação em cadeira. Cinco dos átomos da cadeira são carbonos e um é o oxigênio. Tanto no reagente quanto no produto, a cadeira tem uma ligação faltando, mas no ponto da reorganização da ligação existe fluxo aproximadamente consertado de

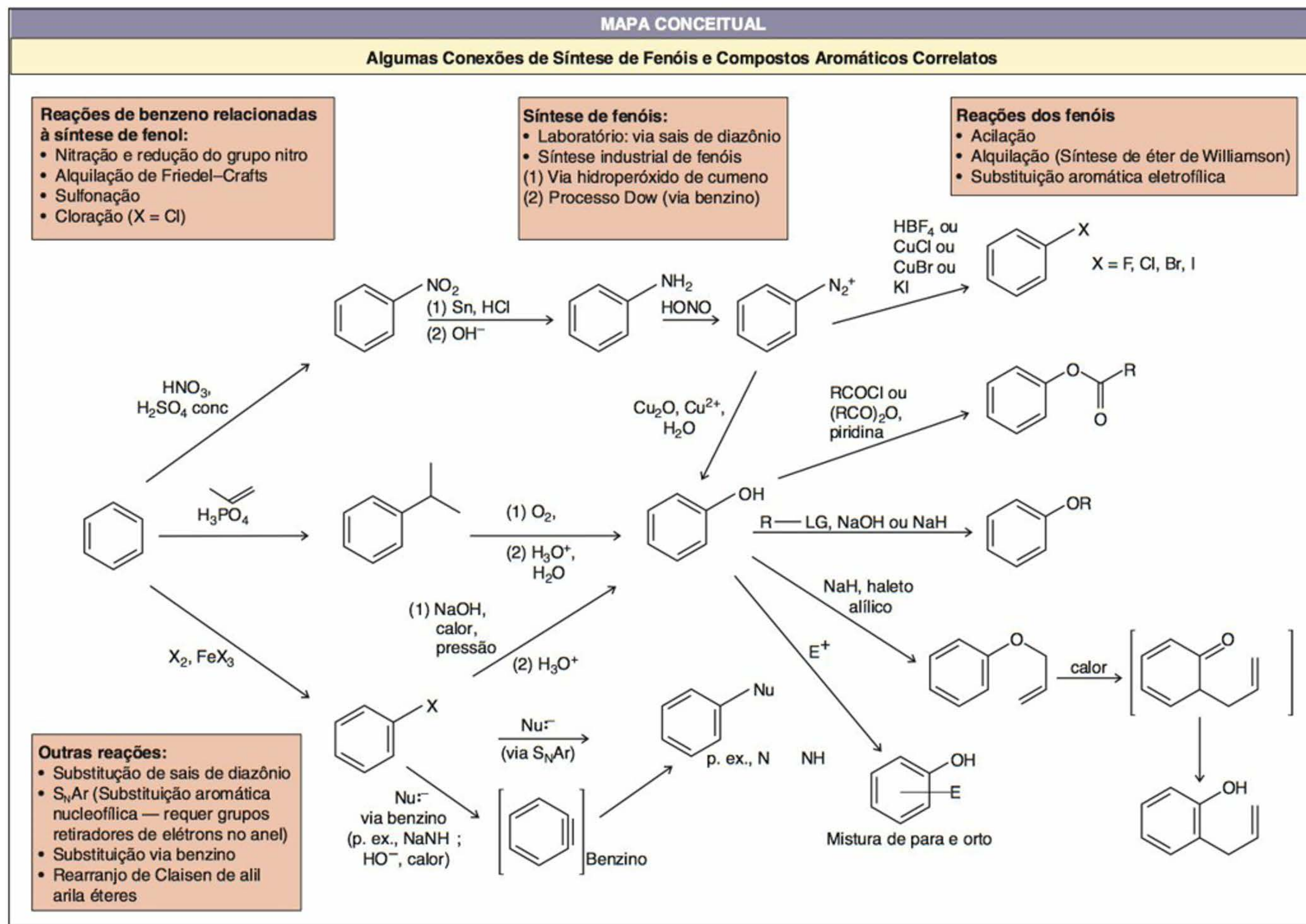
densidade eletrônica através dos átomos envolvidos na cadeira. Para o reagente mostrado a seguir, desenhe a estrutura do produto associada ao estado de transição com conformação em cadeira para esse tipo de reação:



(c) Desenhe a estrutura do anel da nicotinamida de NAD^+ e desenhe as setas de mecanismo para mostrar a descarboxilação do prefenato em 4-hidroxifenilpiruvato com transferência do hidreto para o NAD^+ (este é o tipo de processo envolvido no mecanismo da prefenato desidrogenase).

(d) Procure as estruturas do glutamato (ácido glutâmico) e do α-cetoglutarato e considere o processo de transaminação envolvido na conversão do 4-hidroxifenilpiruvato em tirosina. Identifique a fonte do grupo amino nessa transaminação (isto é, qual é o "doador" de grupo amino?). Qual grupo funcional é deixado depois que o grupo amino foi transferido do seu doador? Proponha um mecanismo para essa transaminação. Observe que o mecanismo que você irá propor provavelmente envolverá a formação e a hidrólise de vários intermediários de imina — reações similares a outras que estudamos na Seção 16.8.

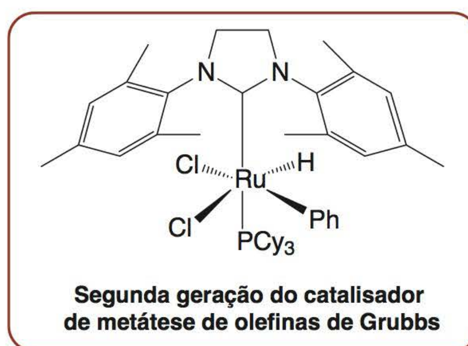
Veja o Conjunto de Problemas de Revisão no site da LTC Editora.





TÓPICO ESPECIAL G

Formação de Ligação Carbono–Carbono e Outras Reações de Compostos Organometálicos de Metais de Transição



Segunda geração do catalisador de metátese de olefinas de Grubbs

Um número de reações de formação de ligação carbono—carbono catalisadas por metais de transição têm sido desenvolvidas e transformadas em ferramentas úteis para a síntese orgânica. O grande poder de muitas reações catalisadas por metais de transição é que elas proveem modos para formar ligações entre grupos para os quais as reações disponíveis de formação de ligação carbono—carbono são muito limitadas ou talvez não existam. Por exemplo, usando certos **catalisadores de metais de transição** podemos formar ligações entre substratos alquenil (vinil) ou aril e átomos de carbono hibridizados sp^2 ou sp de outros reagentes. Apresentaremos exemplos de alguns desses métodos, incluindo a **reação de Heck–Mizokori**, o **acoplamento de Miyaura–Suzuki**, o **acoplamento de Stille** e o acoplamento de **Sonogashira**. Essas reações são do tipo **reações de acoplamento cruzado**, nas quais dois reagentes de estruturas apropriadas são acoplados por uma nova ligação σ carbono—carbono.

A **metátese de olefina** é outro tipo de reação através do qual os grupos de dois alquenos reagentes trocam de posição entre si. Abordaremos a reações de metátese de olefina que é promovida pelo **catalisador de Grubbs**.

Outra reação de formação de ligação carbono—carbono catalisada por metais de transição que discutiremos é a reação de **Corey–Posner, Whitesides–House**. Usando essa reação um haleto de alquila pode ser acoplado com o grupo alquila de um reagente **dialquilcuprato de lítio** (frequentemente chamado de **reagente de Gilman**). Essa reação não possui um mecanismo catalítico.

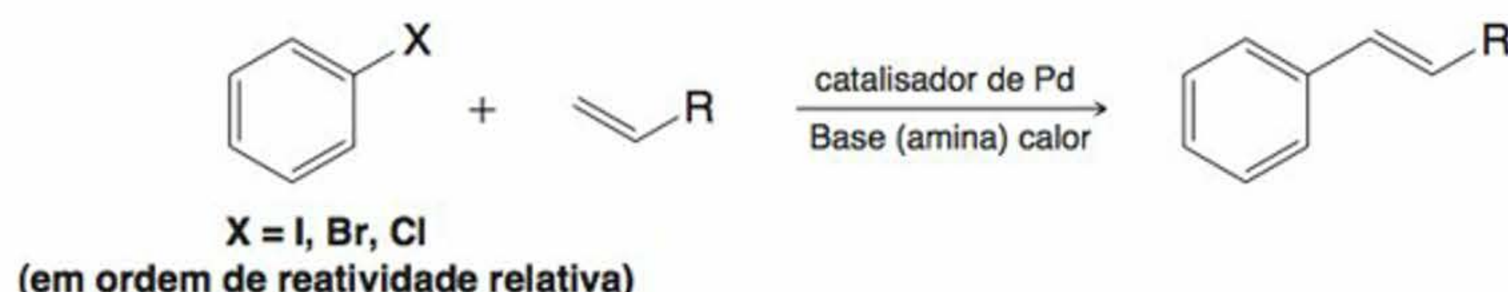
Todas essas reações envolvem metais de transição, tais como paládio, cobre e rutênio, geralmente complexados com certos tipos de ligantes. Após vermos as aplicações práticas dessas reações para formação de ligação carbono—carbono, consideraremos alguns aspectos gerais da estrutura de complexos de metais de transição e etapas representativas no mecanismo de reações catalisadas por metais de transição. Consideraremos como exemplos específicos o mecanismo para uma hidrogenação catalisada por metal de transição usando um complexo de ródio chamado de catalisador de Wilkinson e o mecanismo para a reação de Heck–Mizokori.

G.1 Reações de Acoplamento Cruzado Catalisadas por Metais de Transição

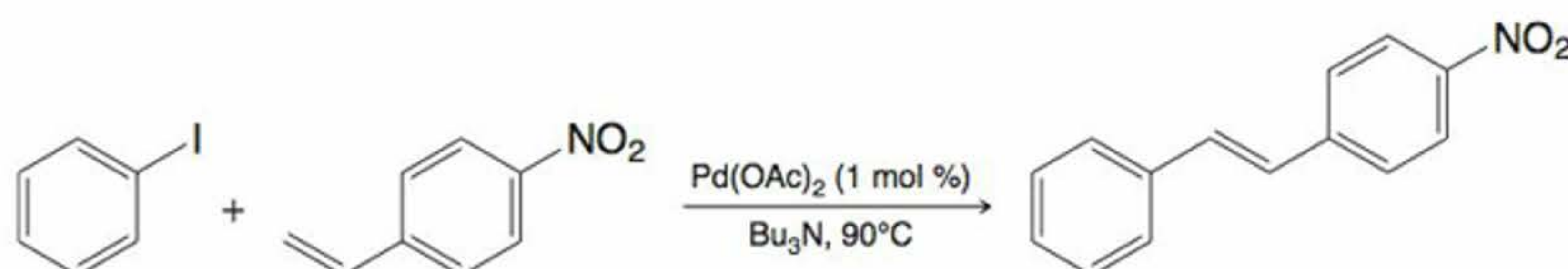
G.1A A reação de Heck–Mizokori

A reação de Heck–Mizokori envolve acoplamento catalisado por paládio de um alqueno com um haleto de vinila ou arila, levando a um alqueno substituído. O alqueno produzido é usualmente trans devido à etapa de eliminação-1,2 no mecanismo.

Reação Geral



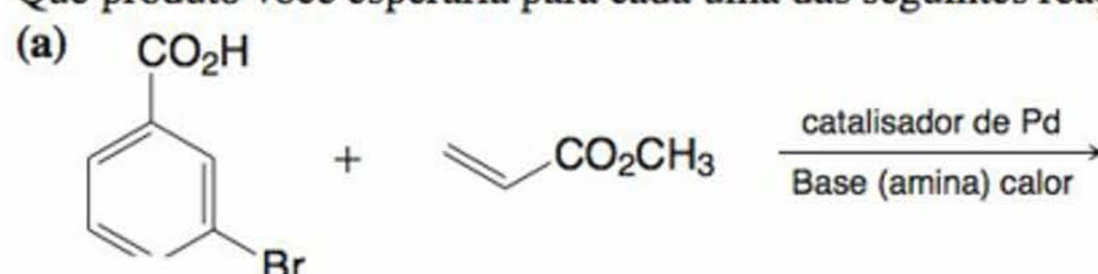
Exemplo Específico



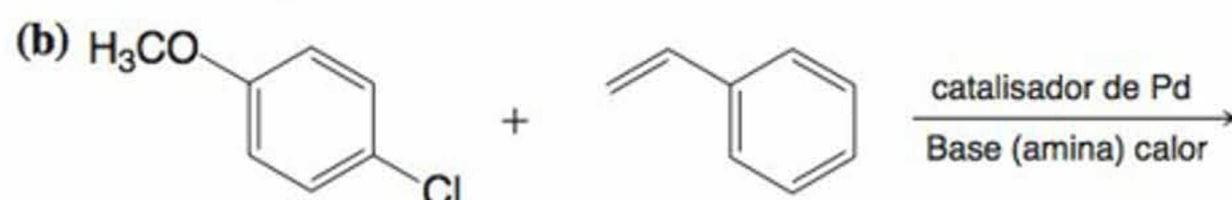
Problema de Revisão G. 1

Que produto você esperaria para cada uma das seguintes reações?

(a)



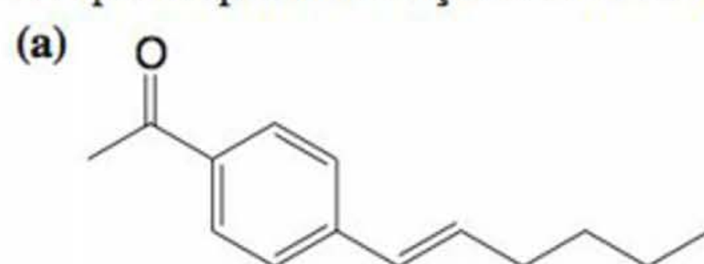
(b)



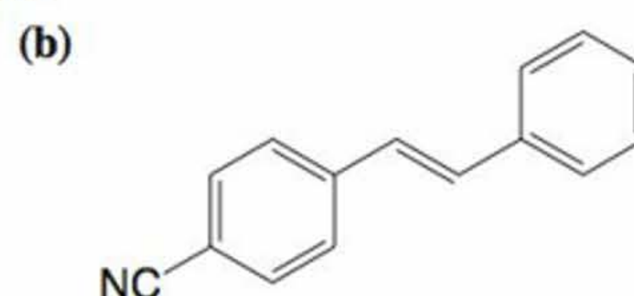
Problema de Revisão G. 2

Quais materiais de partida poderiam ser utilizados para sintetizar cada um dos seguintes compostos por uma reação de Heck–Mizokori?

(a)



(b)

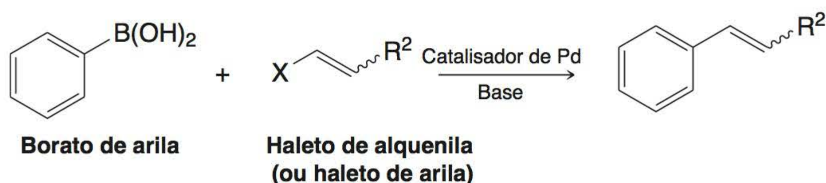


G.1B O acoplamento de Miyaura–Suzuki

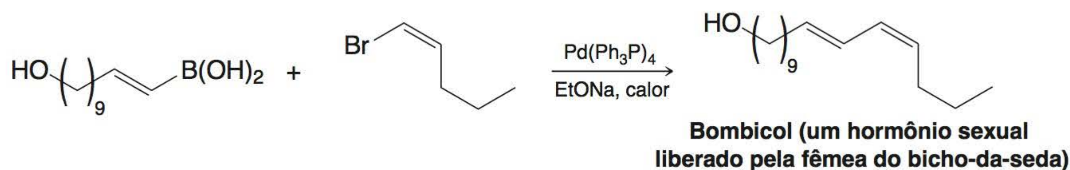
O acoplamento de Miyaura–Suzuki liga um borato de alquenila ou de arila com um haleto de alquenila ou de arila na presença de um catalisador de paládio. A estereoquímica dos reagentes alcenila é preservada no acoplamento.

Reações Gerais



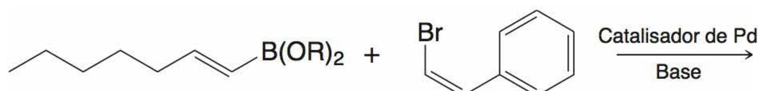


Exemplo Específico



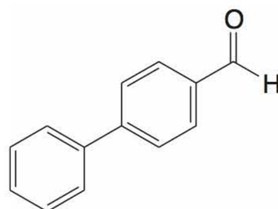
Problema de Revisão G. 3

Qual é o produto para o seguinte acoplamento de Miyaura–Suzuki?



Problema de Revisão G. 4

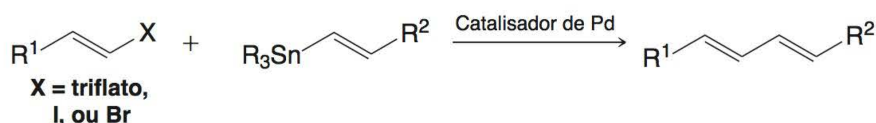
Quais materiais de partida poderiam ser utilizados para sintetizar o seguinte composto pelo acoplamento de Miyaura–Suzuki?



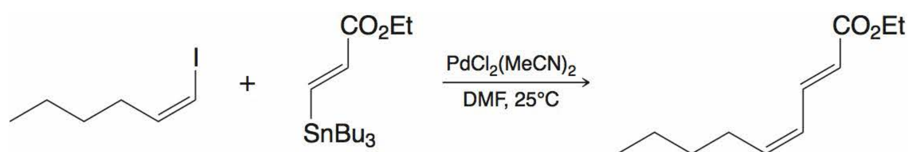
G.1C O Acoplamento de Stille e Carbonilação

O acoplamento de Stille é uma reação de acoplamento cruzado que envolve um reagente organoestânico como um dos reagentes. Na presença de catalisadores de paládio apropriados, reagentes alquenil estanho e aril estanho podem ser acoplados com triflatos de alquenila, iodetos e brometos, bem como com cloretos alílicos e cloretos de ácido.

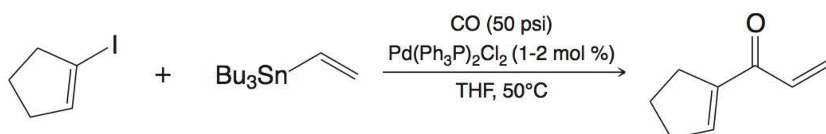
Reação Geral

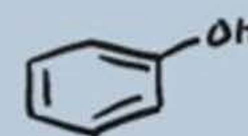


Exemplo Específico



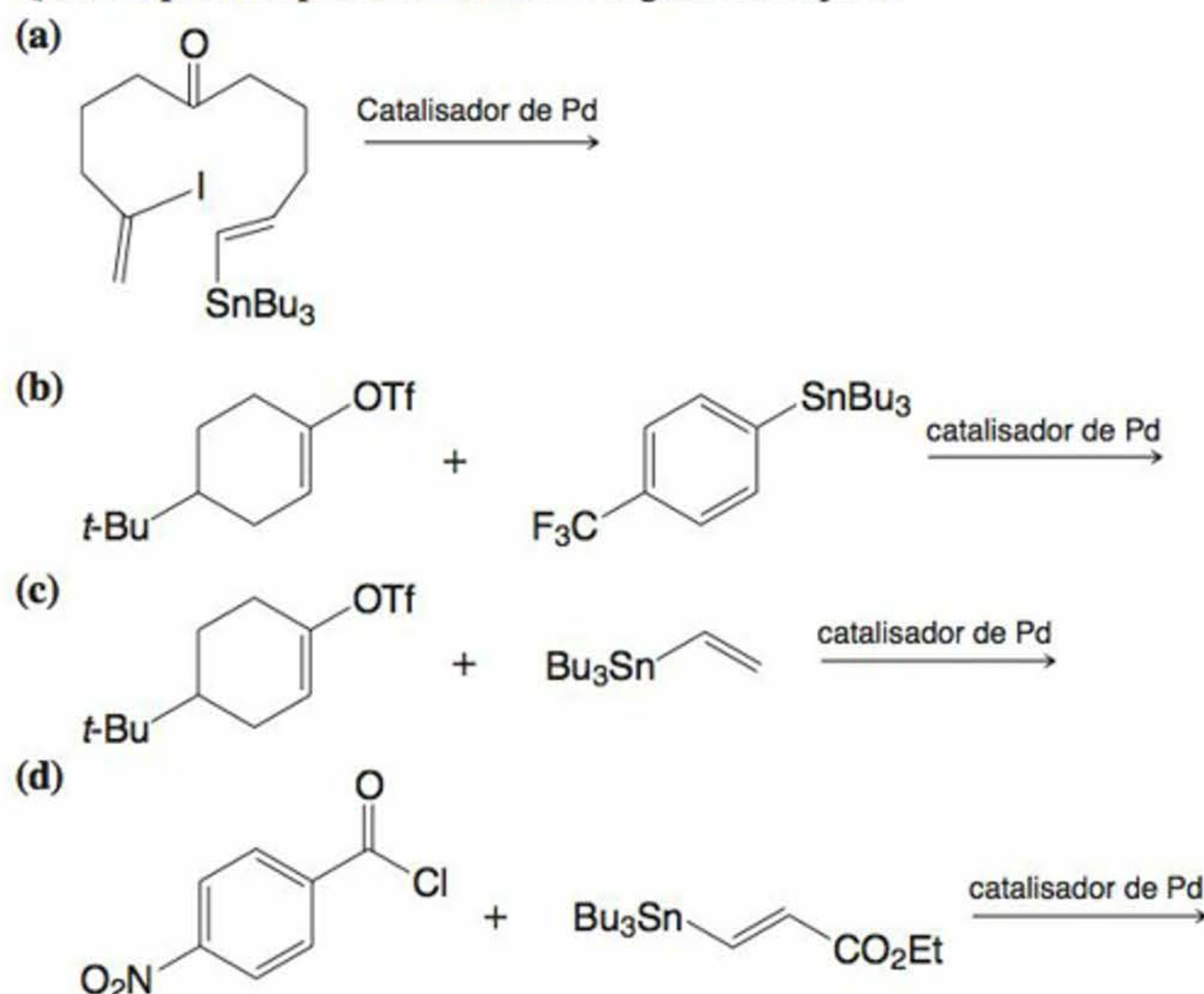
As cetonas podem ser sintetizadas utilizando uma variação do acoplamento de Stille que envolve o acoplamento na presença de monóxido de carbono. A seguinte reação é um exemplo.





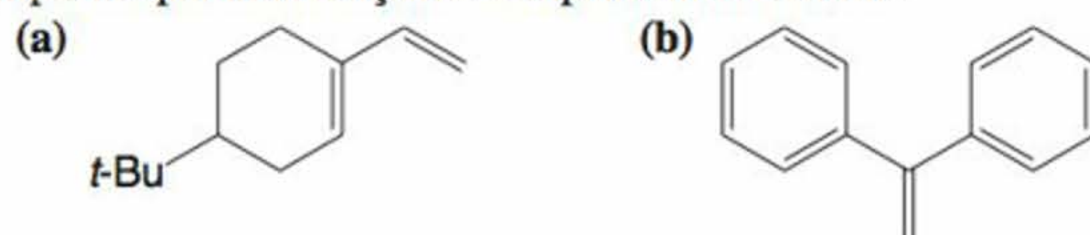
Problema de Revisão G. 5

Qual é o produto para cada uma das seguintes reações?



Problema de Revisão G. 6

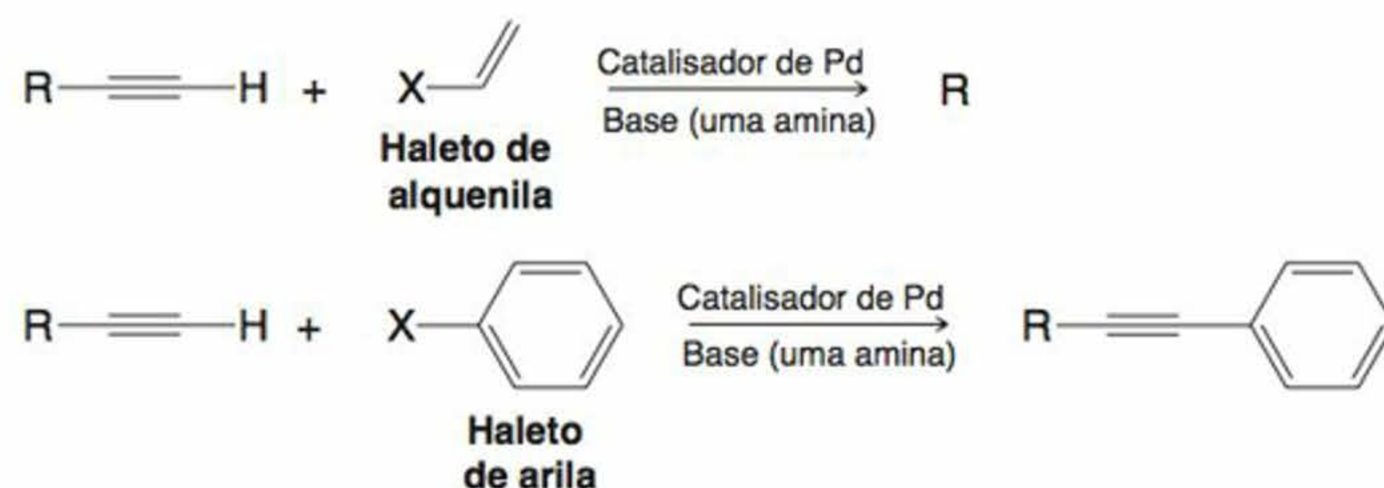
Quais materiais de partida poderiam ser utilizados para sintetizar cada um dos seguintes compostos por uma reação de acoplamento de Stille?



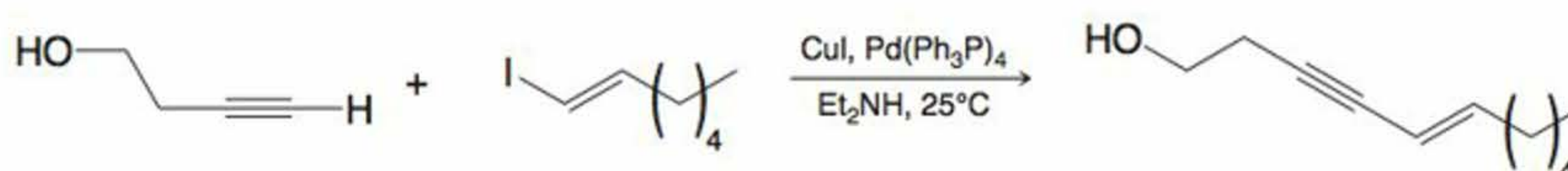
G.1D O Acoplamento de Sonogashira

O acoplamento de Sonogashira liga um alquino com um haleto de alquenila ou arila na presença de paládio ou cobre catalítico. Um alquineto de cobre é formado como intermediário na reação. (Quando não é usado paládio, a reação é chamada de acoplamento Stephens–Castro e não é catalítica.) Além de fornecer um método para ligar um alquino diretamente a um anel aromático, o acoplamento de Sonogashira fornece uma maneira de sintetizar eninas.

Reações Gerais

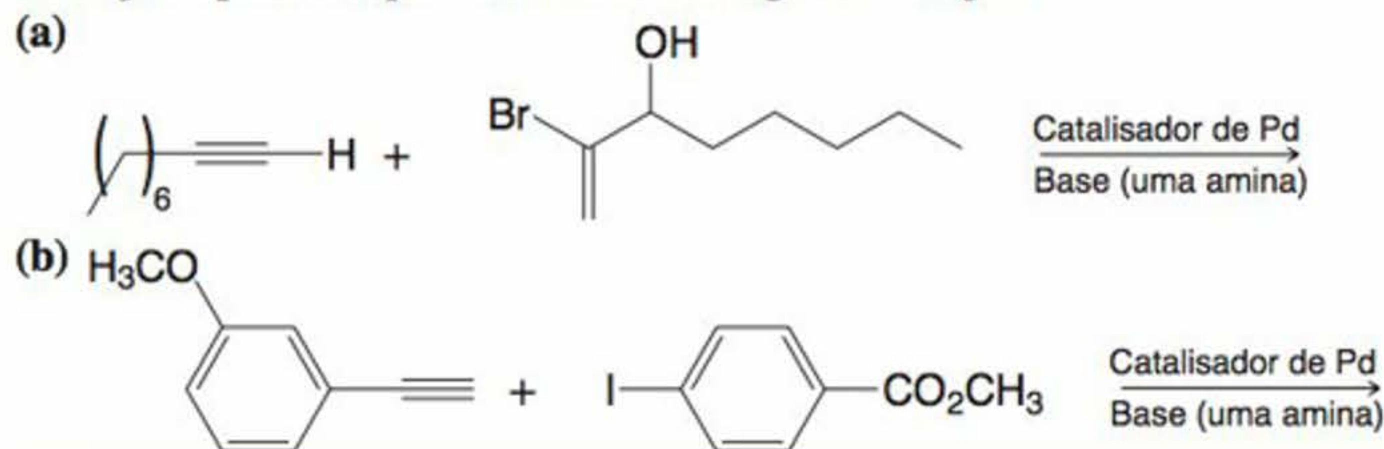


Exemplo Específico



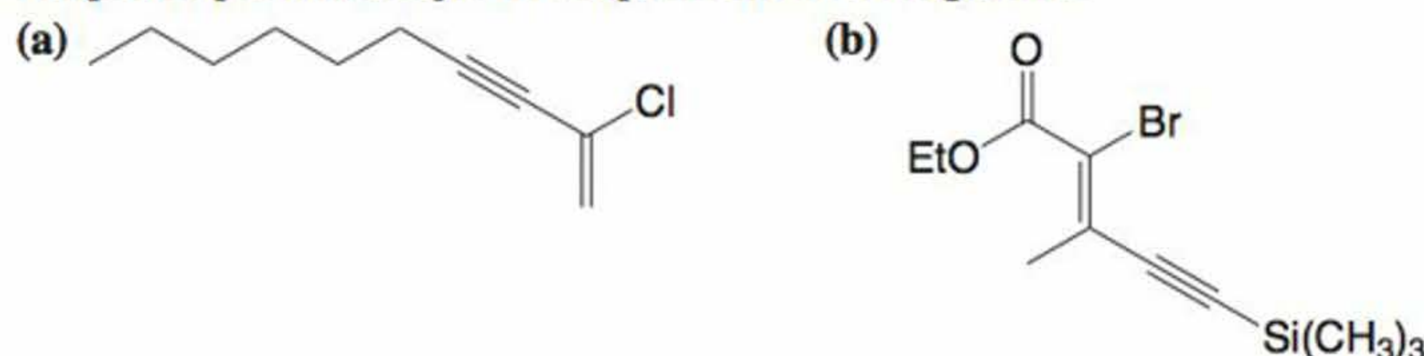
Problema de Revisão G. 7

Forneça os produtos para cada uma das seguintes reações.



Problema de Revisão G. 8

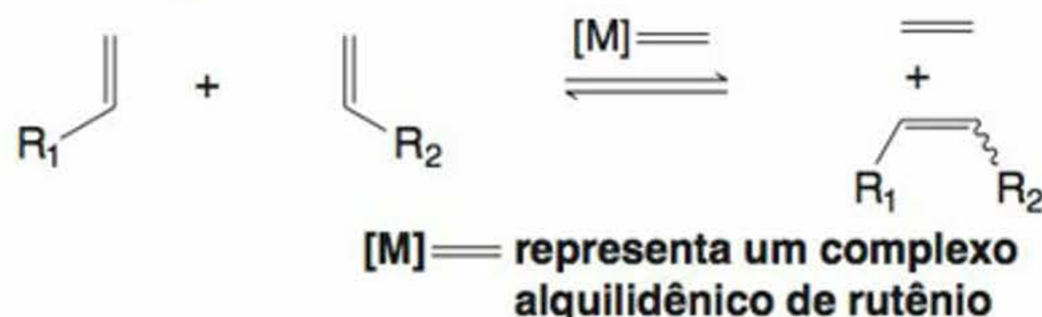
Quais materiais de partida poderiam ser utilizados para sintetizar cada um dos seguintes compostos por uma reação de acoplamento de Sonogashira?



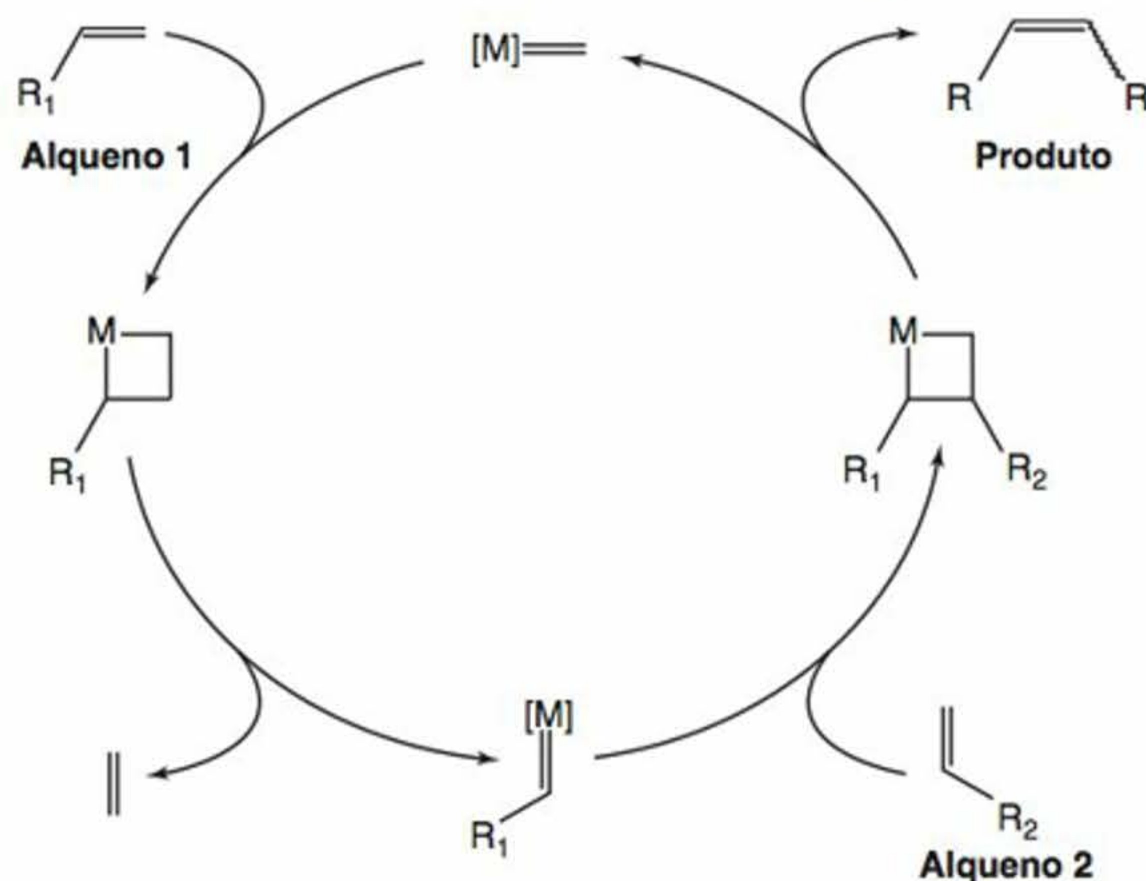
G.2 *Metátese de Olefina: Complexos de Carbeno de Rutênio e Catalisador de Grubbs*

Os pares de ligações duplas de alqueno podem intercambiar extremidades entre si em uma extraordinária "dança" molecular chamada de metátese de olefina (do grego: *meta*, trocar, + *thesis*, posição).

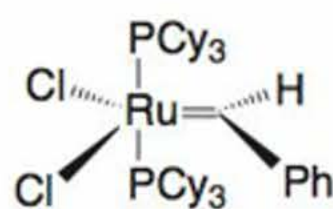
A reação global é a seguinte.

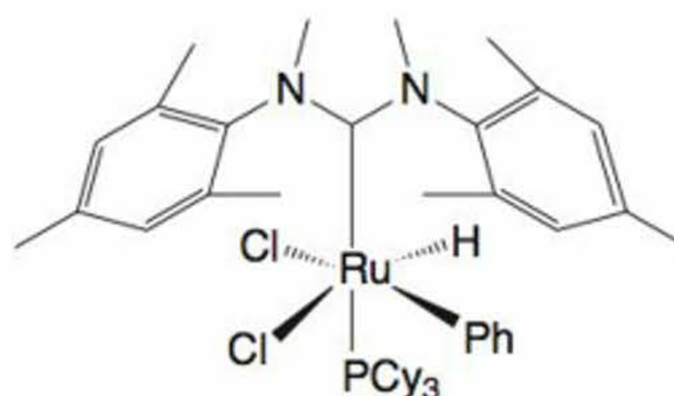


O ciclo catalítico geralmente aceito para essa dança de "troca de parceiros" foi proposta por Yves Chauvin e acredita-se que envolva intermediários de metalociclobutano que resultam da reação de alquilidenos metálicos (também chamados de carbenos metálicos) com alquenos. Os próprios catalisadores são, de fato, alquilidenos metálicos. O ciclo catalítico de Chauvin para a metátese de olefinas está resumido aqui.



Richard Schrock investigou as propriedades de alguns dos primeiros catalisadores para a metátese de olefinas. Seu trabalho incluiu catalisadores preparados a partir de tântalo, titânio e molibdênio. Os catalisadores predominantemente em uso na atualidade, no entanto, são catalisadores de rutênio desenvolvidos por Robert Grubbs. Os assim chamados catalisadores de Grubbs de primeira e segunda geração estão mostrados aqui.





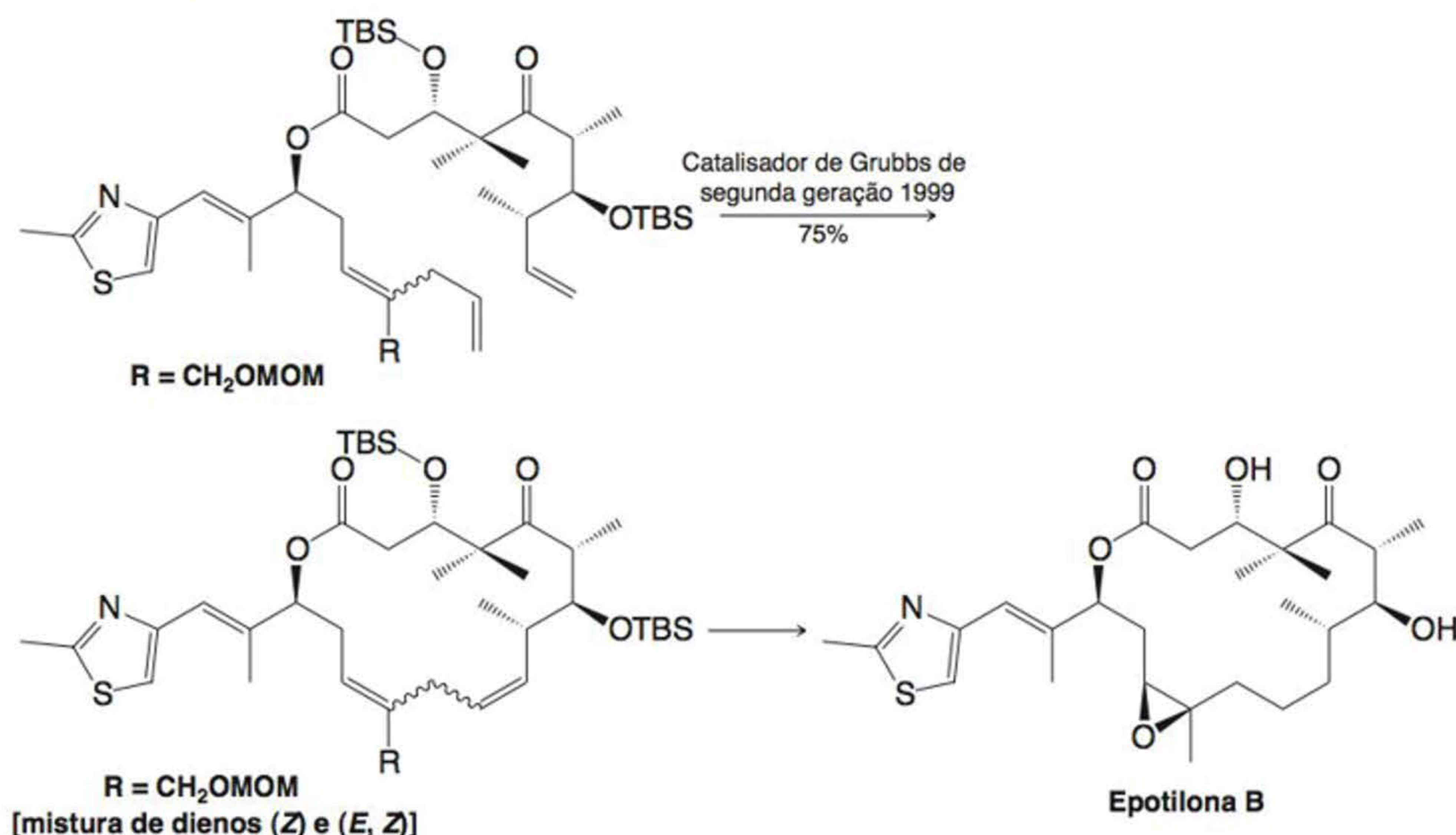
C_y = ciclo-hexil

Grubbs, 1995
Catalisador de Grubbs de primeira geração (disponível comercialmente)

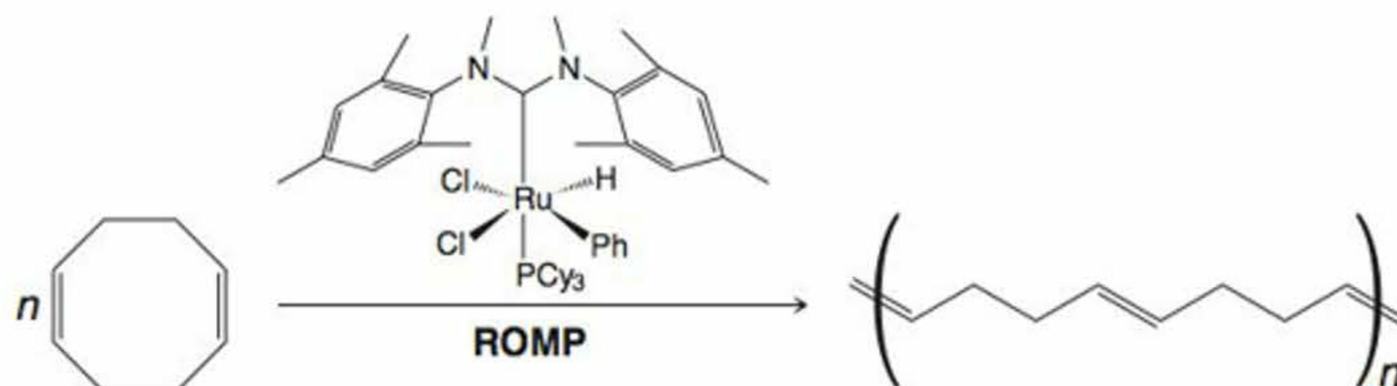
Grubbs, 1999 Catalisador de Grubbs de segunda geração (disponível comercialmente)

A metátese de olefinas provou ser uma ferramenta tão poderosa para a síntese que rendeu o Prêmio Nobel de química em 2005 para Chauvin, Grubbs e Shrock pelo trabalho deles nesta área. Um exemplo é a metátese de olefina de fechamento de anel como aplicada para a síntese do agente anticâncer epotilona B realizada por Sinha, mostrada a seguir.


Prêmio Nobel de 2005

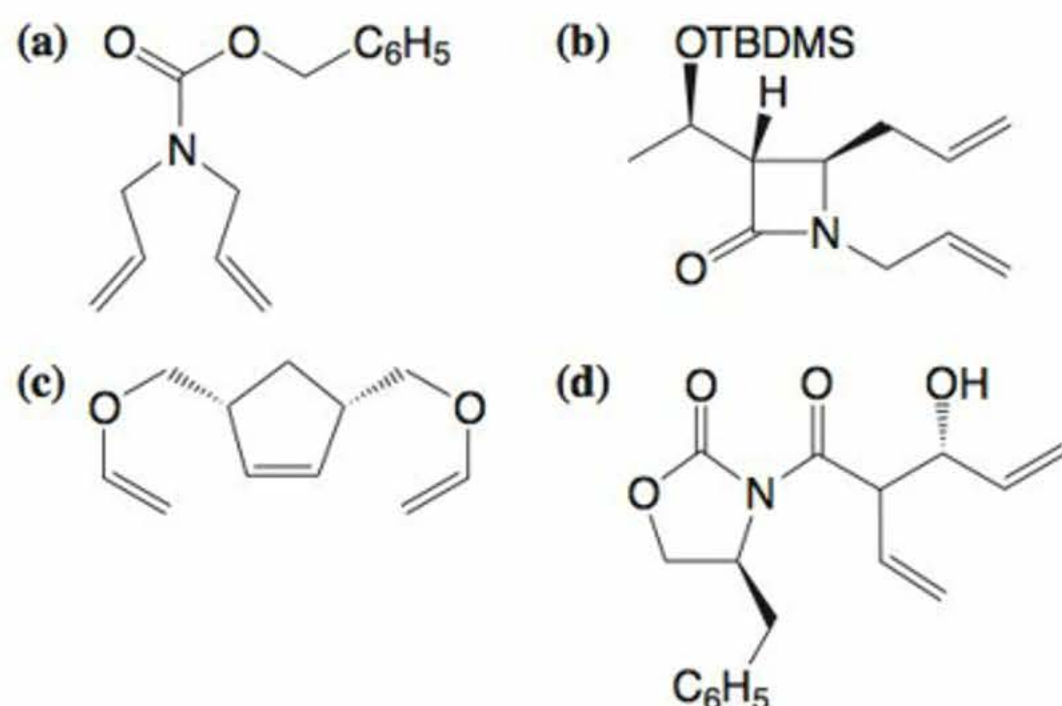


Outro exemplo é a polimerização por metátese de olefina com abertura de anel (ROMP), como pode ser utilizada para a síntese do polibutadieno a partir do 1,5-ciclo-octadieno.



Quais produtos seriam formados quando cada um dos seguintes compostos for tratado com ($PCy_3Cl_2Ru{=}CHPh$, um dos catalisadores de Grubb?

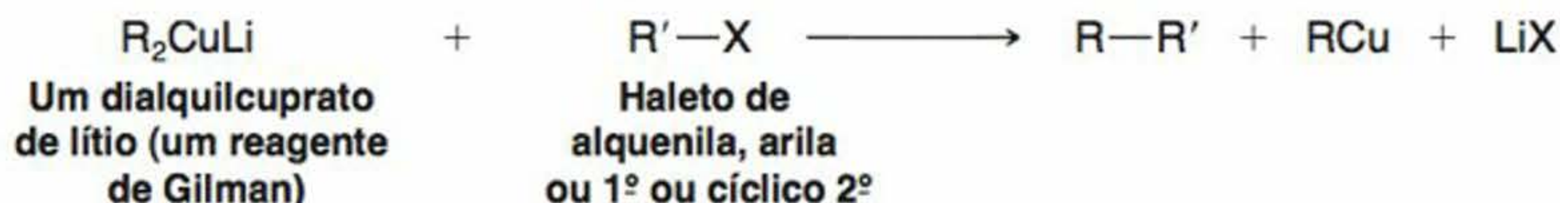
Problema de Revisão G. 9



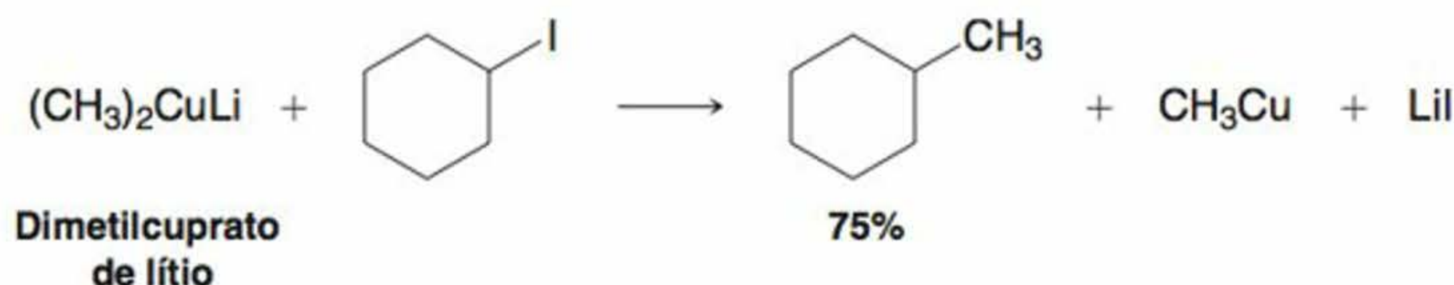
G.3 A Reação de Corey–Posner, Whitesides–House: O Uso do Reagente de Dialquilcuprato de Lítio (Reagente de Gilman) em Reações de Acoplamento

A reação de Corey–Posner, Whitesides–House envolve o acoplamento de um dialquilcuprato de lítio (chamado de um reagente de Gilman) com um haleto de alquila, alquenila ou arila. O grupo alquila do reagente dialquilcuprato de lítio pode ser primário, secundário ou terciário. Entretanto, o haleto com o qual o reagente de Gilman se acopla tem que ser um haleto de alquila primário ou cíclico secundário, caso o mesmo não seja um haleto de alquenila ou arila.

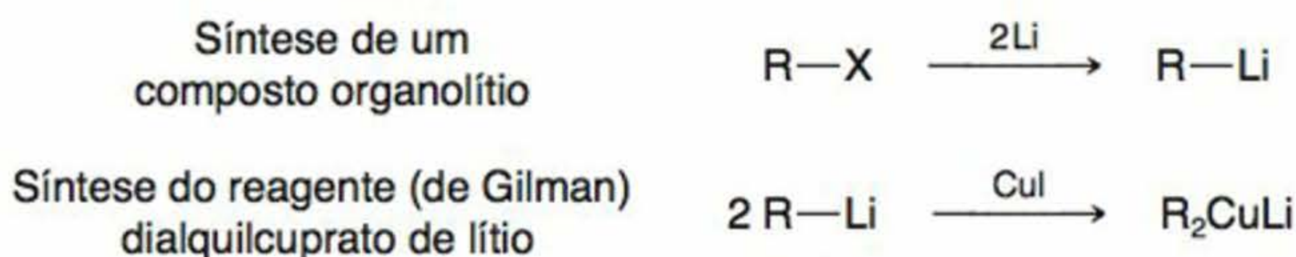
Reação Geral



Exemplo específico



O reagente (de Gilman) dimetilcuprato de lítio requerido deve ser sintetizado por um processo em duas etapas a partir do haleto de alquila correspondente, como a seguir.



Todos os reagentes na reação de Corey–Posner, Whitesides–House são consumidos estequiometricamente. O mecanismo não envolve um catalisador como nas outras reações de metais de transição que estudamos.

Problema de Revisão G.10

Mostre como o 1-bromobutano poderia ser convertido no reagente de Gilman dibutilcuprato de lítio e como você poderia usar esse reagente para sintetizar cada um dos seguintes compostos.



G.4 Alguns Conceitos Básicos Sobre os Elementos e Complexos de Metais de Transição

Agora que vimos exemplos de algumas reações importantes envolendo metais de transição consideraremos aspectos da estrutura eletrônica dos metais e seus complexos.

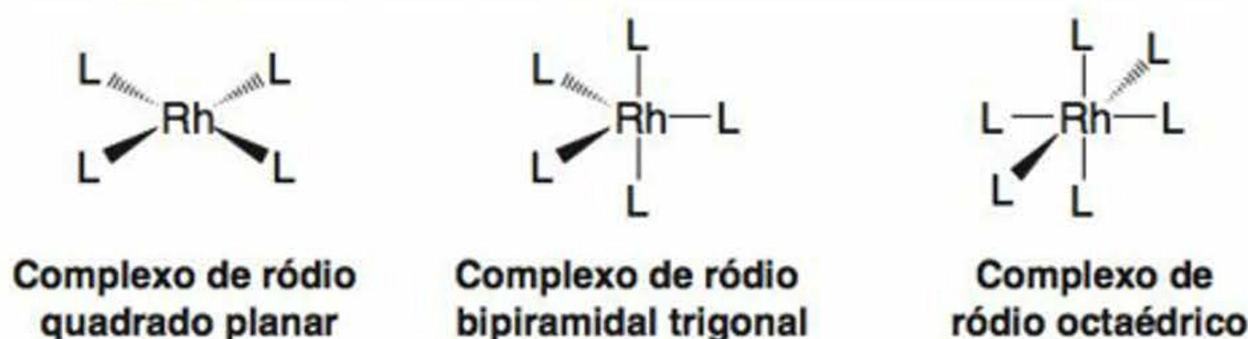
Os metais de transição são definidos como aqueles elementos que têm subníveis *d* (ou *f*) parcialmente preenchidos, tanto no estado fundamental quanto nos seus compostos importantes. Os metais de transição que são de maior importância para os químicos orgânicos são aqueles mostrados na parte verde e amarela da tabela periódica fornecida na Fig. G.1, que incluem aqueles cujas reações nós acabamos de abordar.

Períodos	1/IA	2/IIA	3/IIIB	4/IVB	5/VB	6/VIB	7/VIIB	8/VIIIB	9/VIIIB	10/VIIIB	11/IB	12/IIB
1	1 H 1,00797											
2	3 Li 6,941	4 Be 9,01218										
3	11 Na 22,98977	12 Mg 24,305										
4	19 K 39,098	20 Ca 40,08	21 Sc 44,9559	22 Ti 47,90	23 V 50,9414	24 Cr 51,996	25 Mn 54,9380	26 Fe 55,847	27 Co 58,9332	28 Ni 58,71	29 Cu 63,546	30 Zn 65,38
5	37 Rb 85,4678	38 Sr 87,62	39 Y 89,9059	40 Zr 91,22	41 Nb 92,9064	42 Mo 95,94	43 Tc 98,9062	44 Ru 101,07	45 Rh 102,9055	46 Pd 106,4	47 Ag 107,868	48 Cd 112,40
6	55 Cs 132,9054	56 Ba 137,34	57 La 138,9055	72 Hf 178,49	73 Ta 180,9479	74 W 183,85	75 Re 186,2	76 Os 190,2	77 Ir 192,22	78 Pt 195,09	79 Au 196,9665	80 Hg 200,59
Elétrons de valência	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Figura G.1 Os elementos de transição importantes são mostrados na parte verde e amarela da tabela periódica. Na parte inferior da tabela é dado o número total de elétrons de valência (*s* e *d*) de cada elemento.

Os metais de transição reagem com uma variedade de moléculas ou grupos, chamados de *ligantes,* para formar *complexos de metais de transição*. Ao formar um complexo, os ligantes doam elétrons para os orbitais vazios do metal. As ligações entre o ligante e o metal variam de muito fracas até muito fortes. As ligações são covalentes, mas geralmente possuem considerável caráter polar.

Os complexos de metais de transição podem assumir uma variedade de geometrias dependendo do metal e do número de ligantes ao redor dele. O ródio, por exemplo, pode formar complexos com quatro ligantes em uma configuração chamada de *quadrado planar*. Por outro lado, o ródio pode formar complexos com cinco ou seis ligantes que são bipirâmides trigonais ou octaédricas. Essas formas típicas estão mostradas a seguir, com a letra L sendo utilizada para indicar um ligante.



G.5 Contagem de Elétrons nos Complexos Metálicos

Os metais de transição são semelhantes aos elementos que estudamos anteriormente no aspecto de eles serem mais estáveis quando têm configuração eletrônica de um gás nobre. Além dos orbitais *s* e *p*, os metais de transição têm cinco orbitais *d* (os quais podem acomodar um total de 10 elétrons). Consequentemente, a configuração de gás nobre de um metal de transição é de *18 elétrons*, e não de 8 como para o carbono, o nitrogênio, o oxigênio, e assim por diante. Quando o metal de um complexo de metal de transição tem 18 elétrons de valência, diz-se que ele é *coordenativamente saturado*.*

Para determinar a contagem de elétrons de valência de um metal de transição em um complexo, tomamos o número total de elétrons de valência do metal no estado elementar (veja a Fig. G.1) e subtraímos desse número o estado de oxidação do metal no complexo. Isso nos fornece o que é chamado de contagem de elétrons *d*, d^n. O estado de oxidação do metal é a carga que seria deixada no metal se todos os ligantes fossem removidos (Tabela G.1).

$$d^n = \begin{array}{c}\text{número total de elétrons de valência}\\ \text{do metal no estado elementar}\end{array} - \begin{array}{c}\text{estado de oxidação do}\\ \text{metal no complexo}\end{array}$$

Então, para se obter a contagem total de elétrons de valência do metal *no complexo*, adicionamos ao d^n o número de elétrons doados por todos os ligantes. A Tabela G.1 fornece o número de elétrons doados por vários dos ligantes mais comuns.

$$\begin{array}{c}\text{número total de elétrons de}\\ \text{valência do metal no complexo}\end{array} = d^n + \begin{array}{c}\text{elétrons doados}\\ \text{pelos ligantes}\end{array}$$

Vamos agora executar a contagem de elétrons de valência de dois exemplos.

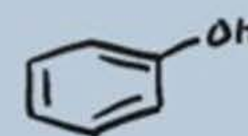
TABELA G.1 Ligantes Comuns nos Complexos de Metais de Transição[a]

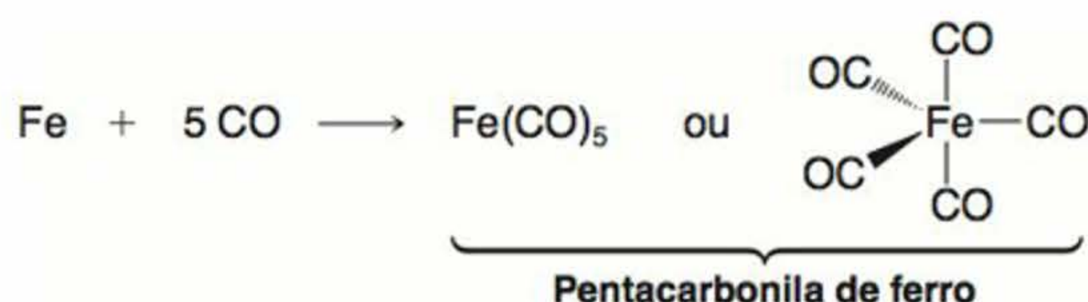
Ligante	Contado como	Número de Elétrons Doados
Ligantes carregados negativamente		
Hidreto, H		$H:^-$ 2
Alcaneto, R		$R:^-$ 2
Haleto, X		$X:^-$ 2
Ânion alila	[estrutura]	4
Ânion ciclopentadienila, Cp	[estrutura]	6
Ligantes eletricamente neutros		
Carbonil (monóxido de carbono)	:C≡O:	2
Fosfina	R_3P: ou Ph_3P:	2
Alqueno	>C=C<	2
Dieno	[estrutura]	4
Benzeno	[estrutura]	6

[a]Utilizado com permissão de Journal of *Chemical Education*, Vol. 57, No. 1, 1980, p. 170-175. Copyright ©, Division of Chemical Education.

Exemplo A Considere o pentacarbonil de ferro, $Fe(CO)_5$, um líquido tóxico que se forma quando o ferro finamente dividido reage com monóxido de carbono.

*Normalmente não mostramos os pares de elétrons desemparelhados de um complexo metálico nas estruturas apresentadas no livro, porque fazendo isto a estrutura ficaria desnecessariamente complicada.





Pela Fig. G.1, descobrimos que um átomo de ferro no seu estado elementar tem 8 elétrons de valência. Chegamos ao estado de oxidação do ferro no pentacarbonil de ferro observando que a carga total do complexo é zero (ele não é um íon), e que a carga em cada ligante CO também é zero. Consequentemente, o ferro está no estado de oxidação zero.

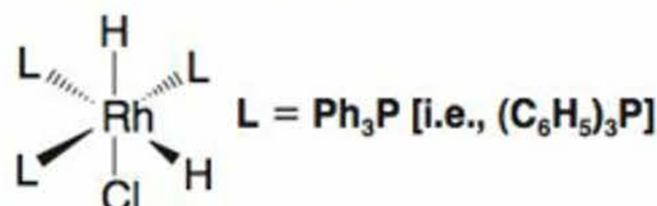
Utilizando esses números, podemos agora calcular o d^n, e, a partir daí, o número total de elétrons de valência do ferro no complexo.

$$d^n = 8 - 0 = 8$$

$$\begin{array}{c}\text{número total de} \\ \text{elétrons de valência}\end{array} = d^n + 5(\text{CO}) = 8 + 5(2) = 18$$

Descobrimos que o ferro do $Fe(CO)_5$ tem 18 elétrons de valência e, consequentemente, ele está coordenativamente saturado.

Exemplo B Considere o complexo de ródio $Rh[(C_6H_5)_3P]_3H_2Cl$, um complexo que, como veremos mais tarde, é um intermediário em determinadas hidrogenações de alquenos.



O estado de oxidação do ródio no complexo é +3. [Os dois átomos de hidrogênio e o cloro são cada um deles contados como –1 (hidreto e cloreto, respectivamente) e a carga em cada um dos ligantes trifenilfosfina é zero. A remoção de todos os ligantes deixaria um íon Rh^{+3}.] Pela Fig. G.1 descobrimos que, no estado elementar, o ródio tem 9 elétrons de valência. Podemos agora calcular o d^n para o ródio do complexo.

$$d^n = 9 - 3 = 6$$

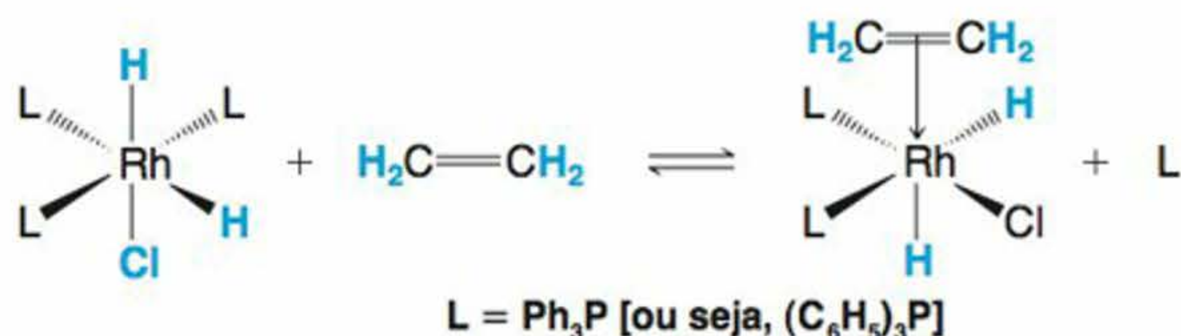
Cada um dos seis ligantes do complexo doa dois elétrons para o ródio no complexo, e, portanto, o número total de elétrons de valência do ródio é 18. O ródio do $Rh[(C_6H_5)_3P]_3H_2Cl$ está coordenativamente saturado.

$$\begin{array}{c}\text{número total de elétrons} \\ \text{de valência do ródio}\end{array} = d^n + 6(2) = 6 + 12 = 18$$

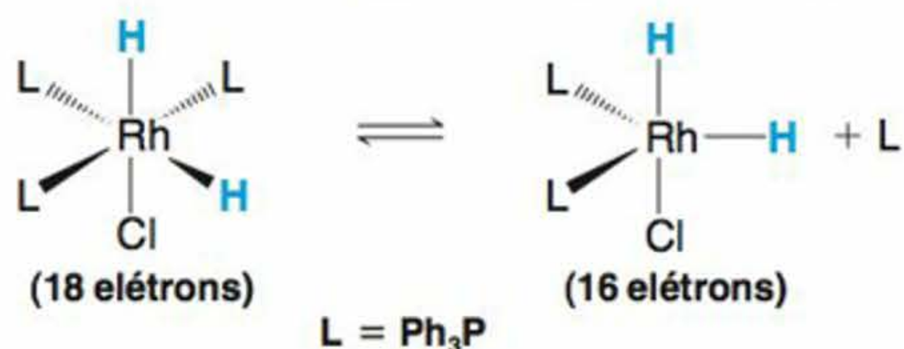
G.6 Etapas Mecanísticas nas Reações de Alguns Complexos de Metais de Transição

Muito da química de compostos orgânicos de metais de transição torna-se mais compreensível se formos capazes de seguir os mecanismos das reações que ocorrem. Esses mecanismos, na maioria dos casos, correspondem a nada mais do que uma sequência de reações, cada uma das quais representando *um tipo de reação fundamental que é característica de um complexo de metal de transição*. Examinaremos agora três dos tipos de reações fundamentais. Em cada caso utilizaremos etapas que ocorrem quando um alqueno é hidrogenado utilizando um catalisador chamado de catalisador de Wilkinson. Na Seção G.7 examinaremos todo o mecanismo da hidrogenação. Na Seção G.8 veremos como tipos semelhantes de etapas estão envolvidas na reação de Heck–Mizokori.

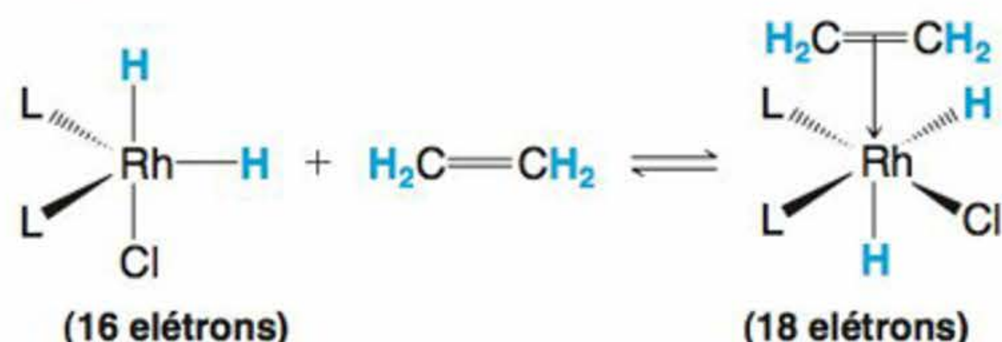
1. **Dissociação–Associação de Ligante (Troca de Ligante).** Um complexo de metal de transição pode perder um ligante (por dissociação) e combinar-se com outro ligante (por associação). No processo ele sofre *troca de ligante*. Por exemplo, o complexo de ródio que encontramos no Exemplo B anteriormente pode reagir com um alqueno (nesse exemplo, com o eteno) como a seguir:



Na realidade, duas etapas estão envolvidas. Na primeira etapa, um dos ligantes trifenilfosfina se dissocia. Isso leva a um complexo no qual o ródio tem apenas 16 elétrons e está, consequentemente, coordenativamente *insaturado*.



Na segunda etapa, o ródio se associa com o alqueno para tornar-se coordenativamente saturado de novo.

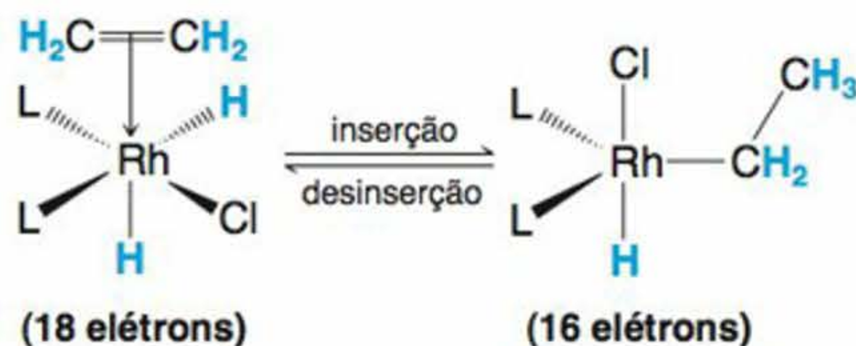


O complexo entre o ródio e o alqueno é chamado de *complexo π*. Nele, são doados pelo alqueno dois elétrons para o ródio. Os alquenos são frequentemente chamados de doadores π para distingui-los de doadores tais como Ph_3P:, Cl^-, e assim por diante.

Em um complexo π como esse que acaba de ser abordado, existe também uma doação de elétrons de um orbital *d* ocupado do metal de volta para o orbital π^* vazio do alqueno. Esse tipo de doação é chamado de "retroligação".

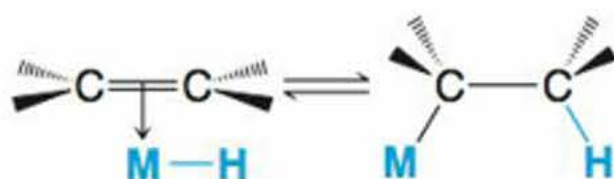
2. Inserção–Desinserção. Um ligante insaturado como um alqueno pode sofrer *inserção* em uma ligação entre o metal de um complexo e um hidrogênio ou um carbono. Essas reações são reversíveis e a reação inversa é chamada de *desinserção*.

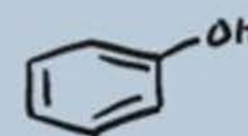
A seguir está um exemplo de inserção–desinserção.



Nesse processo, uma ligação π (entre o ródio e o alqueno) e uma ligação σ (entre o ródio e o hidrogênio) são trocadas por duas novas ligações σ (entre o ródio e o carbono e entre o carbono e o hidrogênio). A contagem de elétrons de valência do ródio diminui de 18 para 16.

A inserção–desinserção ocorre de uma maneira estereoespecífica, tal como uma *adição sin* da unidade M—H no alqueno.



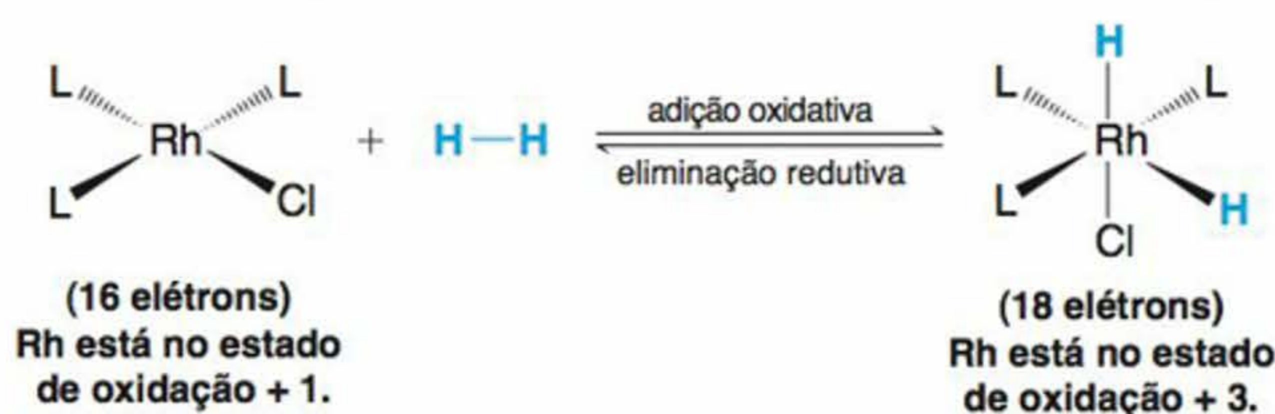


3. Adição Oxidativa–Eliminação Redutiva. Complexos metálicos coordenativamente insaturados podem sofrer adição oxidativa de uma variedade de substratos da seguinte maneira.*



O substrato, A—B, pode ser H—H, H—X, R—X, RCO—H, RCO—X e um número de outros compostos.

Nesse tipo de adição oxidativa, o metal do complexo sofre um aumento no número de seus elétrons de valência *e no seu estado de oxidação*. Considere, como um exemplo, a adição oxidativa de hidrogênio ao complexo de ródio que se segue (L = Ph_3P).



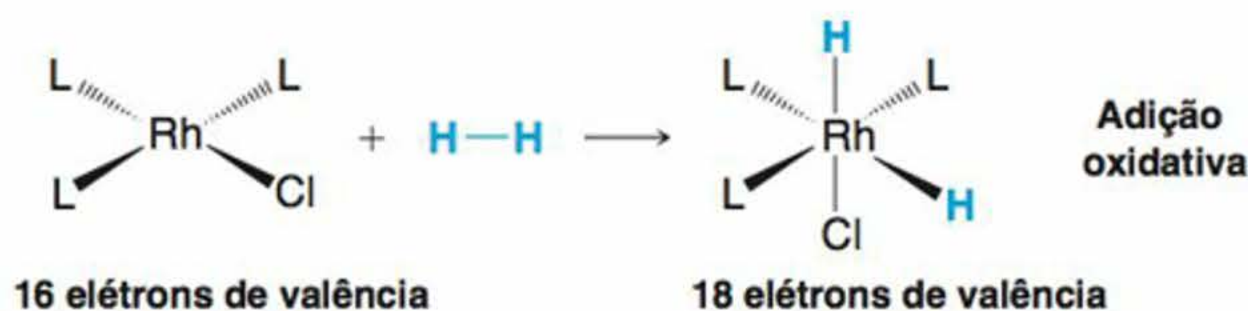
A *eliminação redutiva* é o inverso da adição oxidativa. De posse desses conceitos estamos agora em posição de examinar os mecanismos de duas aplicações dos complexos de metais de transição em sínteses orgânicas.

G.7 O Mecanismo de uma Hidrogenação Homogênea: O Catalisador de Wilkinson

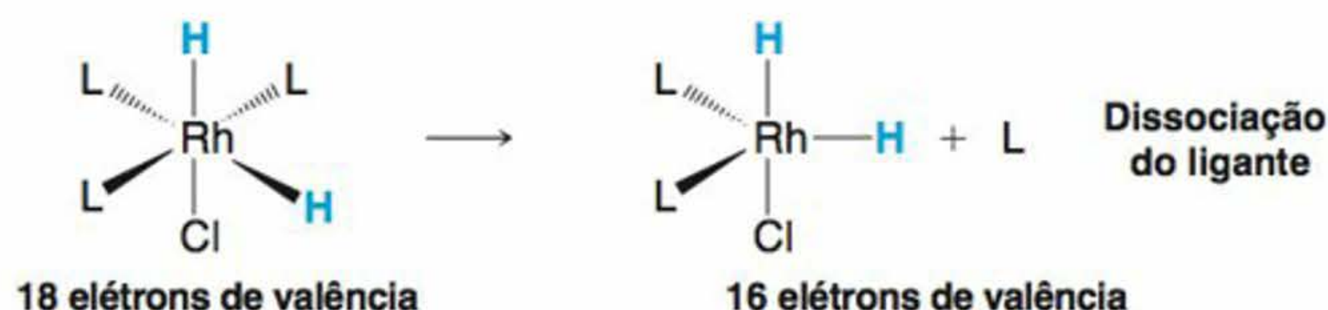
As hidrogenações catalíticas que examinamos nos capítulos anteriores foram processos heterogêneos. Duas fases eram envolvidas: a fase sólida do catalisador (Pt, Pd, Ni, etc.) contendo o hidrogênio absorvido e a fase líquida da solução, contendo o composto insaturado. Na hidrogenação homogênea utilizando um complexo de metal de transição como o $Rh[(C_6H_5)_3P]_3Cl$ (catalisador de Wilkinson), a hidrogenação ocorre *em uma única fase*, isto é, na solução.

Quando o catalisador de Wilkinson é utilizado para realizar a hidrogenação de um alqueno, ocorrem as seguintes etapas (L = Ph_3P).

Etapa 1

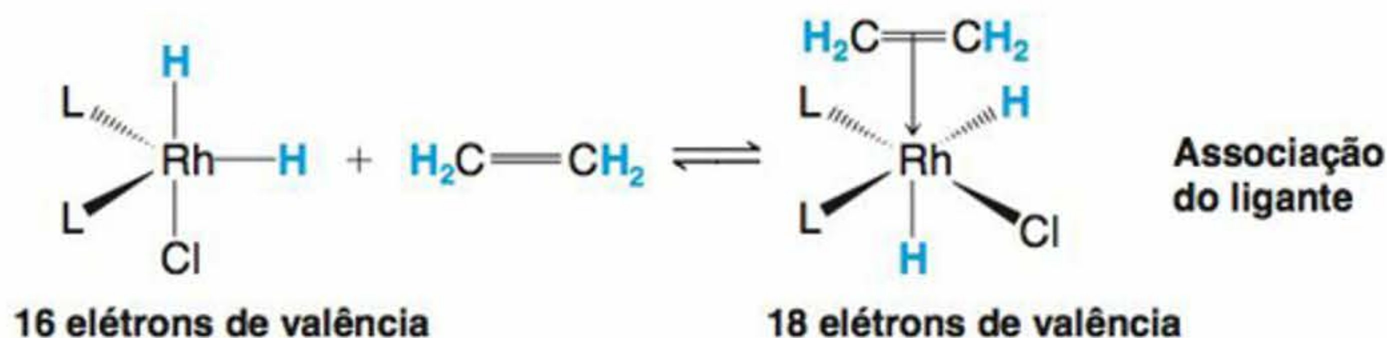


Etapa 2

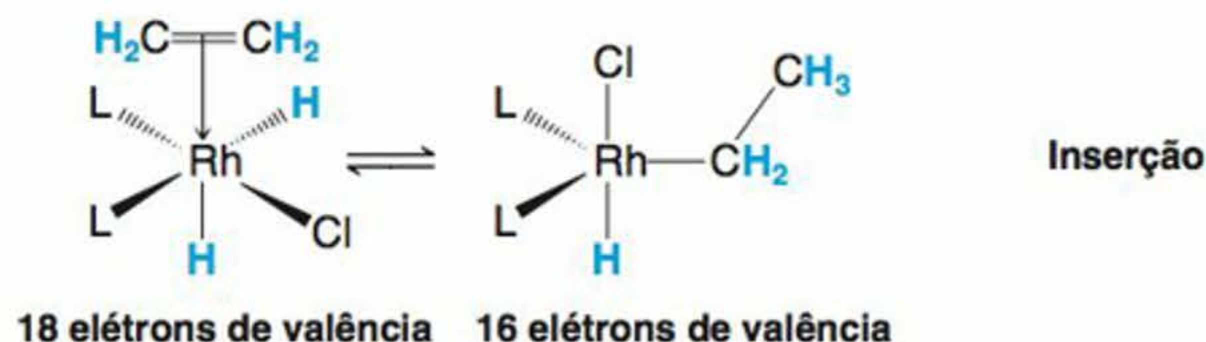


*Complexos coordenativamente saturados também sofrem adição oxidativa.

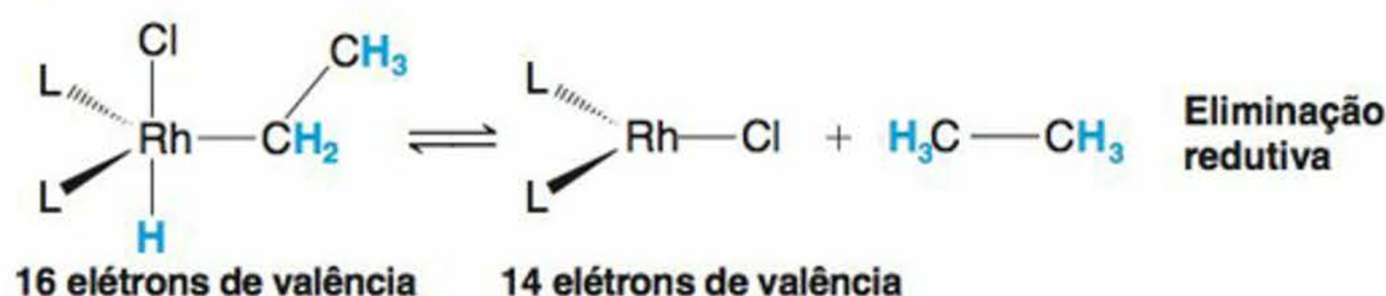
Etapa 3



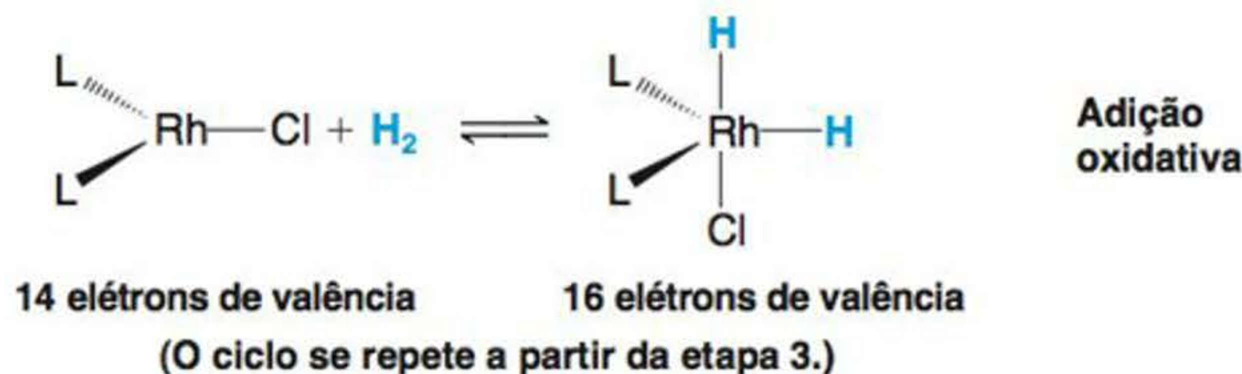
Etapa 4



Etapa 5

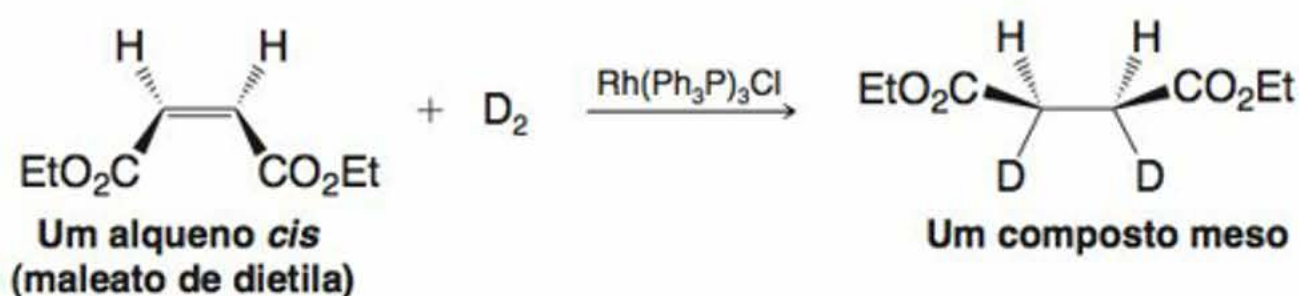


Etapa 6



A etapa 6 regenera o complexo de ródio com hidrogênio e a reação de outra molécula do alqueno começa na etapa 3.

Uma vez que a etapa 4 de inserção e a etapa 5 de eliminação redutiva são estereoespecíficas, o resultado líquido da hidrogenação utilizando-se o catalisador de Wilkinson é uma *adição sin* do hidrogênio no alqueno. O seguinte exemplo (com D_2 no lugar de H_2) ilustra esse aspecto.



Problema de Revisão G.11 Que produto (ou produtos) seria formado se o *trans*-alqueno correspondente ao *cis*-alqueno (veja a reação anterior) tivesse sido hidrogenado com D_2 e com o catalisador de Wilkinson?

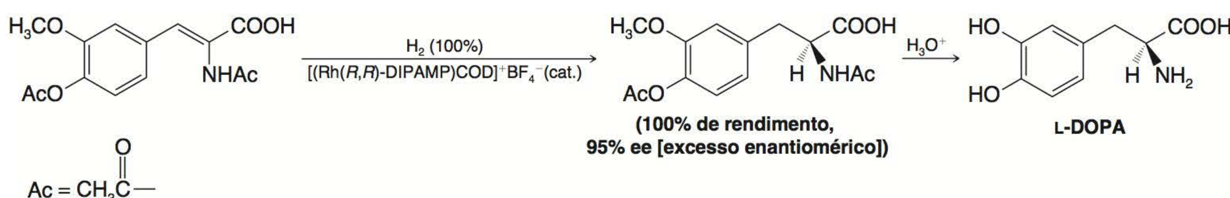


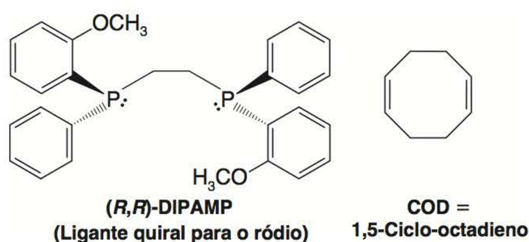
A QUÍMICA DE ...

Hidrogenação Catalítica Assimétrica Homogênea: Exemplos Envolvendo L-DOPA, (*S*)-Naproxeno e Aspartame

O desenvolvimento por Geoffrey Wilkinson de um catalisador solúvel para hidrogenação [cloreto de ródio tris(trifenilfosfina), Seção 7.13 e Tópico Especial G] rendeu-lhe dividir o Prêmio Nobel de química de 1973. Sua descoberta inicial, enquanto no Imperial College, na Universidade de Londres, inspirou muitos outros pesquisadores a criar novos catalisadores baseados no catalisador de Wilkinson. Alguns desses mesmos pesquisadores obtiveram o reconhecimento através do Prêmio Nobel de química de 2001, cuja metade do prêmio foi para William S. Knowles (Empresa Monsanto, aposentado) e Ryoji Noyori (Univesidade de Nagoya). (A outra metade do Prêmio de 2001 foi para K. B. Sharpless por reações assimétricas de oxidação. Veja o Capítulo 8.) Knowles, Noyori e outros desenvolveram catalisadores quirais para hidrogenação homogênea que se mostraram extraodinariamente úteis em sínteses enantiosseletivas, desde reações em escala reduzida laboratorial até reações em escala industrial, da ordem de toneladas. Um exemplo importante é o método desenvolvido por Knowles e colaboradores na Empresa Monsanto para a síntese de L-DOPA, um composto usado no tratamento da doença de Parkinson:

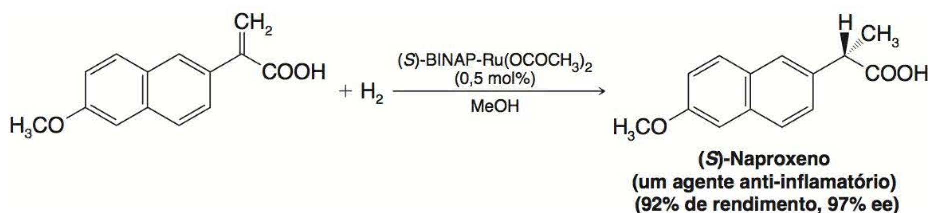
Síntese Assimétrica da L-DOPA

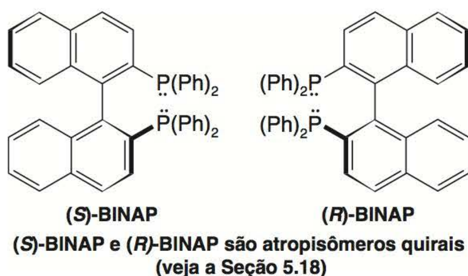




Outro exemplo é a síntese do analgésico de uso sem prescrição médica naproxen utilizando um catalisador de ródio-BINAP desenvolvido por Noyori (Seções 5.11 e 5.18).

Síntese Assimétrica de (S)-Naproxeno

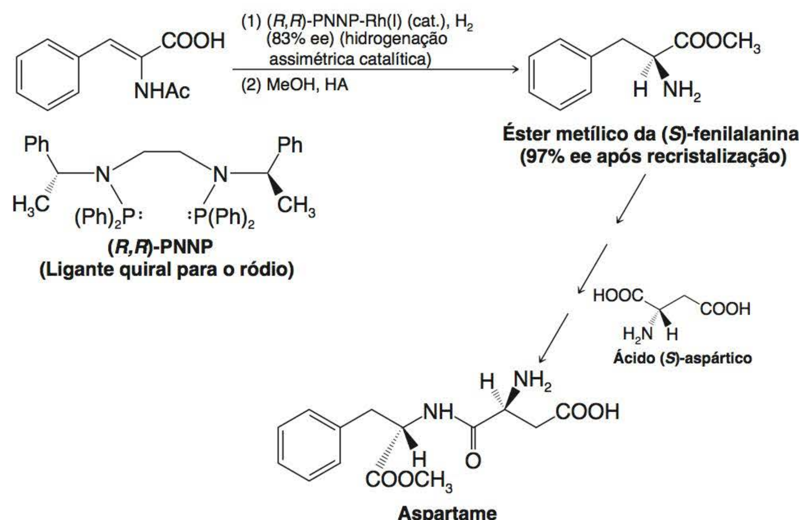




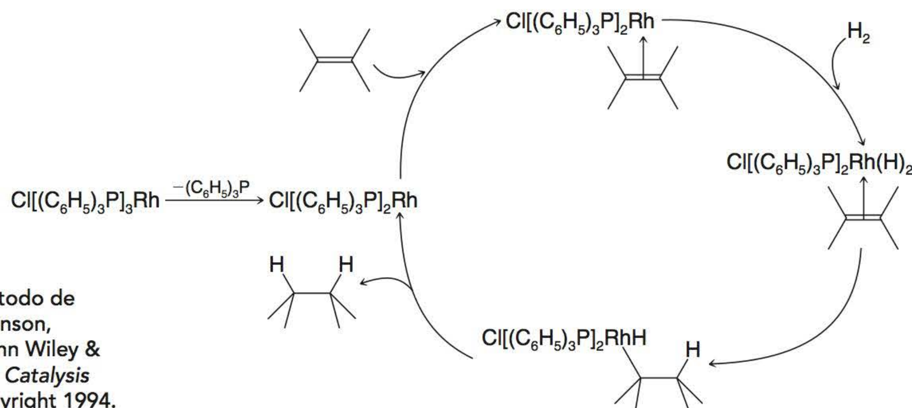
(*S*)-BINAP e (*R*)-BINAP são atropisômeros quirais
(veja a Seção 5.18)

Catalisadores como esses são também importantes para sínteses químicas assimétricas de aminoácidos (Seção 24.3D) Um último exemplo é a síntese do éster metílico da (*S*)-fenilalanina, que é um composto usado na síntese do adoçante artificial aspartame. Essa preparação emprega ainda um ligante quiral diferente no catalisador de ródio.

Síntese Assimétrica do Aspartame



O mecanismo da hidrogenação catalítica homogênea envolve reações características de compostos organometálicos de metais de transição. Um esquema geral para hidrogenação usando catalisador de Wilkinson é mostrado a seguir. Vimos detalhes estruturais do mecanismo na Seção G.7.



Um mecanismo geral para o método de hidrogenação catalítico de Wilkinson, adaptado com permissão de John Wiley & Sons, Inc. de Noyori, *Assimetric Catalysis in Organic Synthesis*, p. 17. Copyright 1994.

G.8 *O Mecanismo para um Exemplo de Acoplamento Cruzado: A Reação de Heck–Mizokori*

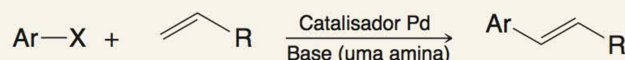
Tendo visto etapas tais como adição oxidativa, inserção e eliminação redutiva no contexto de hidrogenação catalisada por metal de transição usando o catalisador de Wilkinson, podemos ver agora como esses mesmos tipos de etapas mecanísticas estão envolvidos num mecanismo proposto para a reação de Heck–Mizokori. Aspectos do mecanismo de Heck–Mizokori são também similares às etapas propostas para outras reações de acoplamento cruzado, embora existam variações e certas etapas que são específicas a cada uma delas e nem todas as etapas a seguir estão envolvidas ou servem ao mesmo propósito em outras reações de acoplamento cruzado.



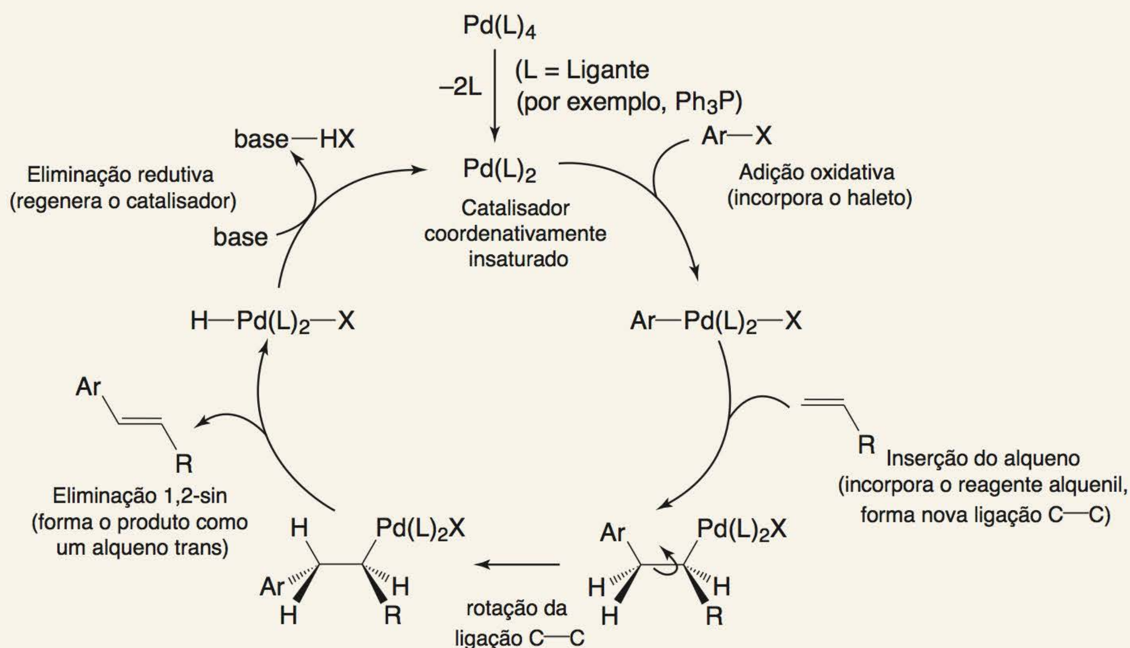
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

A Reação de Heck—Mizokori Usando um Substrato de Haleto de Arila

REAÇÃO GERAL



MECANISMO



G.9 *Vitamina B_{12}: Uma Biomolécula de Metal de Transição*

A descoberta (em 1926) de que a anemia fatal pode ser superada através da ingestão de grandes quantidades de fígado levou finalmente ao isolamento (em 1948) do fator de cura, chamado de vitamina B_{12}. A estrutura tridimensional completa da vitamina B_{12} [Fig. G.2(*a*)] foi elucidada em 1956 através de estudos de raios X realizados por Dorothy Hodgkin (Prêmio Nobel, 1964) e em 1972 a síntese dessa molécula complicada foi anunciada por R. B. Woodward (Universidade de Harvard) e A. Eschenmoser (Instituto Federal Suíço de Tecnologia). A síntese levou 11 anos e envolveu mais de 90 reações separadas. Cem coautores tomaram parte no projeto.

A vitamina B_{12} é a única biomolécula conhecida que possui uma ligação metal–carbono. Na forma comercial estável da vitamina, um grupo ciano está ligado ao cobalto e o cobalto está no estado de oxidação +3. O centro da molécula da vitamina B_{12} é um *anel corrina* [Fig. G.2(*b*)] com vários grupos laterais ligados. O anel corrina consiste em quatro subunidades pirrólicas, estando o nitrogênio de cada uma delas coordenado ao cobalto central. O sexto ligante [abaixo do anel de corrina na Fig. G.2(*a*)] é um nitrogênio de uma molécula heterocíclica derivada da 5,6-dimetilbenzenoimidazol.

O cobalto da vitamina B_{12} pode ser reduzido a um estado de oxidação +2 ou +1. Quando o cobalto está no estado de oxidação +1, a vitamina B_{12} (chamada de B_{12s}) torna-se um dos nucleófilos mais poderosos conhecidos, sendo mais nucleofílico do que o metanol por um fator de 10^{14}.

Agindo como um nucleófilo, a vitamina B_{12s} reage com a adenosina trifosfato (Fig. 22.2) para produzir a forma biologicamente ativa da vitamina [Fig. G.2(*c*)].

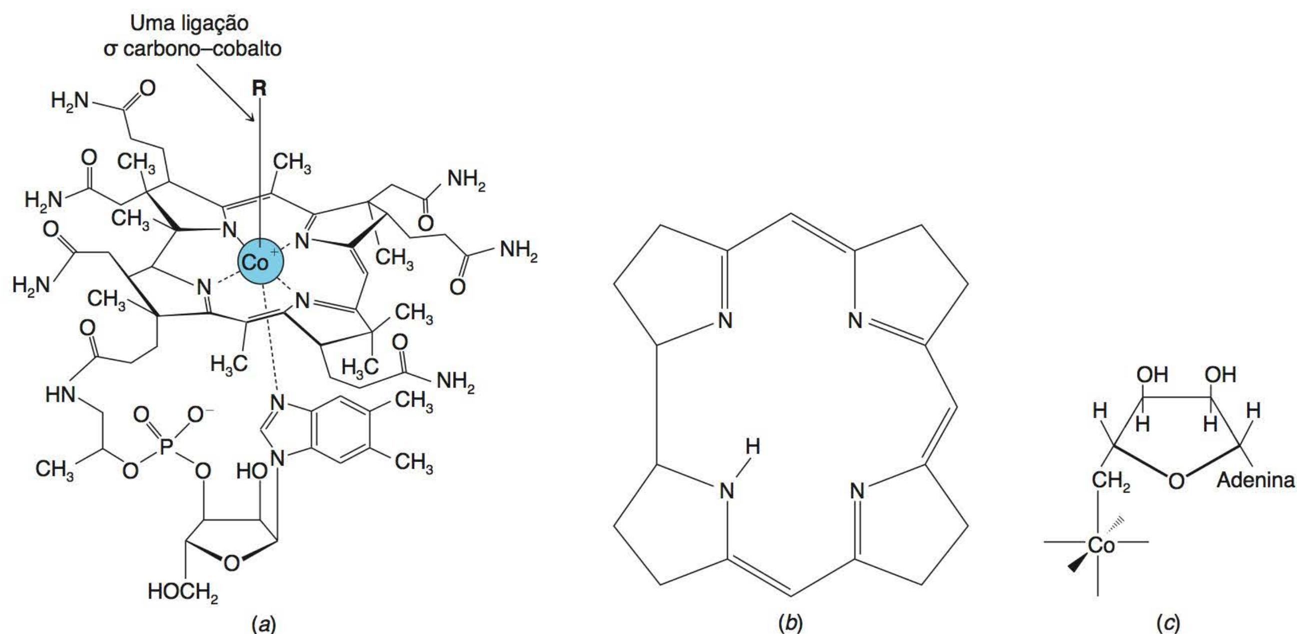
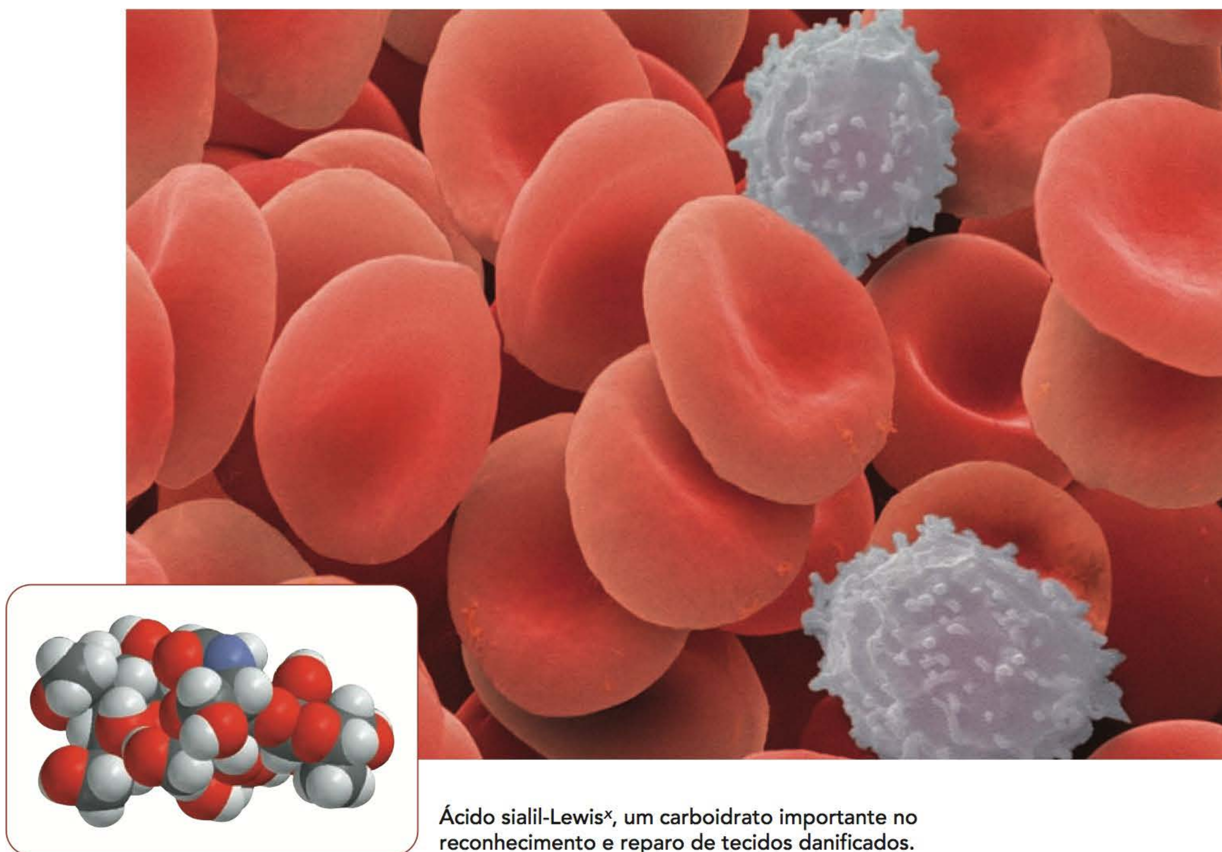


Figura G.2 (*b*) A estrutura da vitamina B_{12}. Na forma comercial da vitamina (cianocobalamina), R═CN. (*b*) O sistema de anel corrina. (*c*) Na forma biologicamente ativa da vitamina (5'-desoxiadenosilcobalamina), o átomo de carbono 5′ da 5′-desoxiadenosina está coordenado ao átomo de cobalto. Para a estrutura da adenina, veja a Seção 25.2.

Veja o Tópico Especial *H* o no site da LTC Editora

Carboidratos



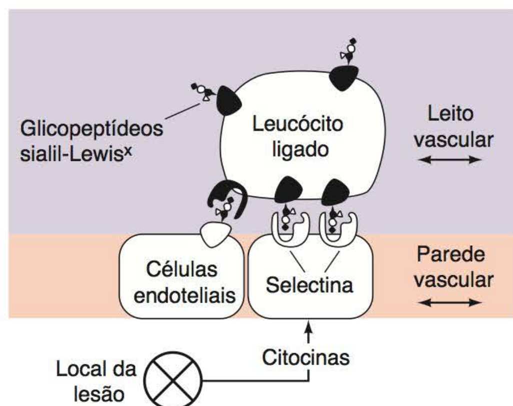
Ácido sialil-Lewis^x, um carboidrato importante no reconhecimento e reparo de tecidos danificados.

Os glóbulos brancos (leucócitos) patrulham continuamente o sistema circulatório e os espaços intersticiais, prontos para mobilização num local de trauma. Nos leucócitos, os soldados da linha de frente são grupos de carboidratos nas suas superfícies chamados de ácidos sialil-Lewis^x. Quando ocorre uma lesão, células no local do trauma apresentam proteínas, chamadas de selectinas, que sinalizam o local da lesão e se ligam a ácidos sialil-Lewis^x. A ligação entre selectinas e ácidos sialil-Lewis^x provoca a adesão dos leucócitos nas áreas afetadas. Desta forma, o recrutamento de leucócitos é uma etapa importante da cascata inflamatória. É uma parte necessária no processo de cura, assim como parte da defesa natural do organismo contra infecções. Um modelo molecular de um ácido sialil-Lewis^x é mostrado na figura de abertura deste capítulo e sua fórmula estrutural é dada na Seção 22.16.

Existem algumas doenças, no entanto, que resultam no recrutamento exacerbado de leucócitos. Alguns exemplos são artrite reumatoide, derrames e lesões em decorrência de perfusão durante cirurgias e transplantes de órgãos. Nestas condições, o corpo entende que determinadas células estão sob ameaça, e ele reage de acordo para iniciar a cascata inflamatória. Infelizmente, sob estas circunstâncias, a cascata inflamatória provoca, na realidade, mais mal do que bem.

Uma estratégia para combater o início indesejado da cascata inflamatória é interromper a adesão dos leucócitos. Isto pode ser feito bloqueando os sítios receptores da selectina aos ácidos sialil-Lewis^x. Os químicos têm avançado nesta abordagem sintetizando ácidos sialil-Lewis^x, tanto naturais quanto miméticos, para estudos do processo de ligação. Estes compostos ajudaram a identificar grupos funcionais-chave nos ácidos sialil-Lewis^x que são necessários nos processos de reconhecimento e ligação. Os químicos ainda planejaram e sintetizaram novos compostos que possuem maior afinidade de ligação do que os próprios ácidos sialil-Lewis^x naturais. Entre

eles, polímeros contendo sequências repetidas de subunidades estruturais essenciais para a ligação. Provavelmente, estas espécies poliméricas ocupam, simultaneamente, múltiplos sítios de ligação do ácido sialil-Lewis^x e, como consequência, ligam-se mais fortemente do que os análogos monoméricos do ácido sialil-Lewis^x.



Leucócitos patrulhadores ligam-se no local da lesão por interações entre suas glicoproteínas sialil-Lewis^x de superfície e proteínas selectina nas células lesionadas. (Reimpresso com permissão de Simanek, E.E.; McGarvey, G.J.; Jablonowski, J.A.; Wong, C.A. *Chemical Reviews*, 98, p. 835, Figura 1, 1998. Copyright 1998 American Chemical Society.)

Esforços como estes, para elaborar agentes moleculares precisos, são típicos da pesquisa na descoberta e no planejamento de fármacos. No caso dos análogos de ácido sialil-Lewis^x, os químicos esperam desenvolver novas terapias para os indivíduos que sofrem de doenças inflamatórias crônicas, elaborando agentes cada vez mais eficientes em bloquear a adesão indesejada de leucócitos.

22.1 *Introdução*

22.1A Classificação dos Carboidratos

Dica Útil

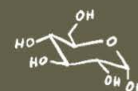
É útil, agora, rever a química de hemiacetais e acetais (Seção 16.7).

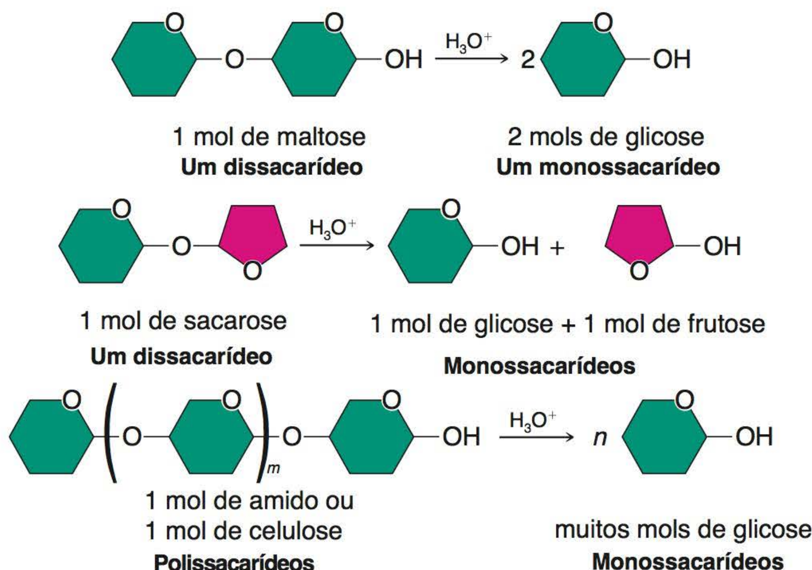
O grupo de compostos conhecidos como carboidratos recebeu seu nome comum devido a observações iniciais de que eles normalmente têm a fórmula $C_x(H_2O)_y$, ou seja, eles parecem ser "hidratos de carbono". Carboidratos simples também são conhecidos como açúcares ou sacarídeos (latim *saccharum*, grego *sakcharon*, açúcar) e a terminação dos nomes da maioria dos açúcares é *-ose*. Assim, existem nomes como: *sacarose* para o açúcar de mesa; *glicose* para o principal açúcar no sangue; *frutose* para um açúcar nas frutas e no mel; *maltose* para o açúcar do malte.

- **Carboidratos** são definidos, geralmente, como aldeídos e cetonas poli-hidroxilados ou substâncias que sofrem hidrólise formando aldeídos e cetonas poli-hidroxilados. Eles existem, principalmente, em suas formas hemiacetal ou acetal (Seção 16.7).

Carboidratos que não podem ser hidrolisados em carboidratos mais simples são chamados de **monossacarídeos**. Em nível molecular, carboidratos que sofrem hidrólise formando apenas duas moléculas de monossacarídeos são chamados de **dissacarídeos**; aqueles que formam três moléculas de monossacarídeos são **trissacarídeos**; e assim por diante. (Carboidratos que sofrem hidrólise formando 2–10 moléculas de monossacarídeos são, às vezes, chamados de **oligossacarídeos**.) Carboidratos que formam um grande número de moléculas de monossacarídeos (>10) são conhecidos como **polissacarídeos**.

Maltose e sacarose são exemplos de dissacarídeos. Na hidrólise, 1 mol de maltose rende 2 mols do monossacarídeo glicose; sacarose sofre hidrólise formando 1 mol de glicose e 1 mol do monossacarídeo frutose. Amido e celulose são exemplos de polissacarídeos e ambos são polímeros de glicose. Hidrólise de qualquer um deles produz um grande número de unidades de glicose. A ilustração a seguir mostra essas hidrólises de modo esquemático:





Carboidratos são os constituintes orgânicos mais abundantes nas plantas. Eles não servem apenas como uma importante fonte de energia química para os organismos vivos (açúcares e amidos são importantes a este respeito), mas também servem como importantes componentes dos tecidos de sustentação em plantas (esta é a função primária da celulose encontrada em madeira, algodão e linho, por exemplo) e em alguns animais.

Os carboidratos são encontrados em quase todas as etapas da vida cotidiana. O papel de impressão deste livro é, principalmente, celulose; da mesma forma, o algodão das roupas e a madeira das casas. A farinha de fazer pão é, principalmente, amido e este também é um dos principais constituintes de muitos outros alimentos, como batata, arroz, feijão, milho e ervilha. Carboidratos são essenciais para o metabolismo e importantes no processo de reconhecimento celular (veja a abertura deste capítulo e a Seção 22.16).

22.1B Fotossíntese e Metabolismo de Carboidratos

Carboidratos são sintetizados nas plantas verdes por *fotossíntese* — um processo que usa energia solar para reduzir ou "fixar" dióxido de carbono. A fotossíntese em algas e plantas superiores ocorre em organelas celulares chamadas de cloroplastos. A equação geral da fotossíntese pode ser escrita como se segue:



$$x\,CO_2 + y\,H_2O + \text{energia solar} \rightarrow C_x(H_2O)_y + x\,O_2$$

Carboidrato



Esquema de um cloroplasto de milho. (Reimpresso com permissão de John Wiley & Sons, Inc., de Voet, D. e Voet, J. G., Biochemistry, Segunda Edição. © 1995 Voet, D. e Voet, J. G.)

Muitas reações individuais catalisadas por enzimas ocorrem no processo geral de fotossíntese e nem todas são completamente compreendidas. No entanto, sabe-se que a fotossíntese é iniciada com a absorção de luz pela clorofila (Fig. 22.1), um importante pigmento verde das plantas. A cor verde da clorofila e, como consequência, sua habilidade em absorver luz do Sol na região do visível são devidas, principalmente, ao seu sistema conjugado estendido. À medida que os fótons da luz solar são capturados pela clorofila, a energia é disponibilizada para a planta sob uma forma química que pode ser usada para realizar reações de redução do dióxido de carbono para carboidratos e reações de oxidação da água para oxigênio.

Carboidratos atuam como um grande depósito químico de energia solar. Esta energia é liberada quando animais ou plantas metabolizam os carboidratos para dióxido de carbono e água:



$$C_x(H_2O)_y + x\,O_2 \rightarrow x\,CO_2 + y\,H_2O + \text{energia}$$

Os carboidratos também são metabolizados via uma série de reações catalisadas por enzimas, onde cada etapa de produção de energia é uma oxidação (ou consequência de uma oxidação).

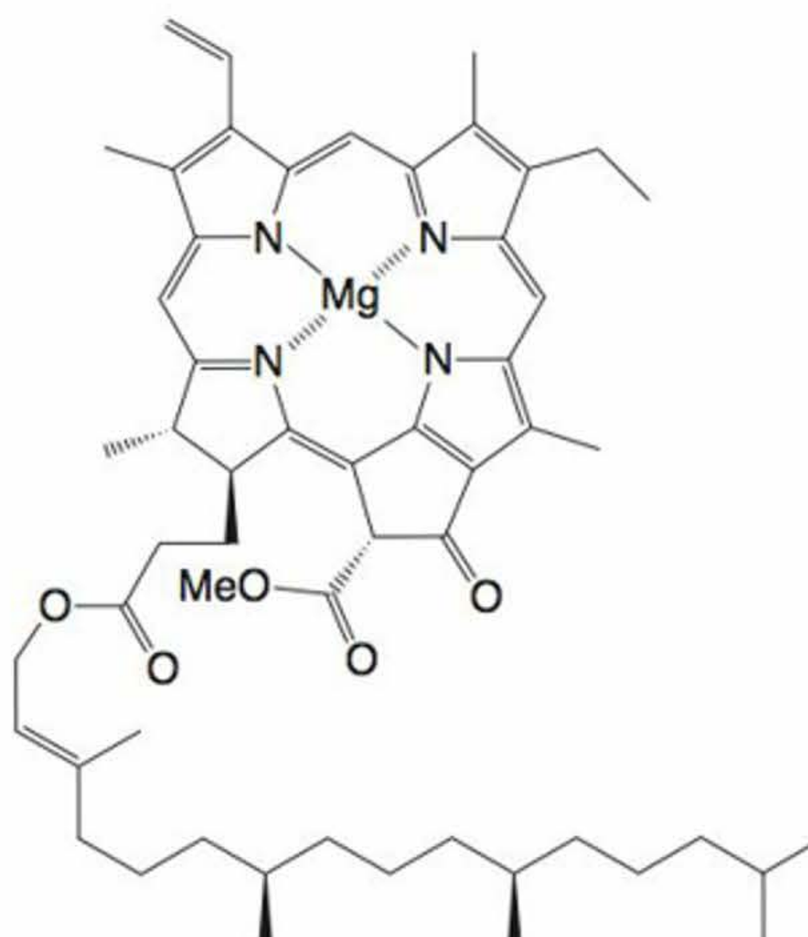




Figura 22.1 Clorofila *a*. [A estrutura da clorofila *a* foi elucidada, essencialmente, com o trabalho de H. Fischer (Munique), R. Willstätter (Munique) e J.B. Conant (Harvard). Sua síntese, partindo de compostos orgânicos simples, foi alcançada por R.B. Woodward (Harvard), em 1960, que ganhou o Prêmio Nobel, em 1965, por suas notáveis contribuições para a química orgânica sintética.]

Embora uma parte da energia liberada na oxidação dos carboidratos seja, inevitavelmente, convertida em calor, uma grande quantidade de energia é conservada numa nova forma química via reações acopladas à síntese de adenosina trifosfato (ATP) a partir de adenosina difosfato (ADP) e fosfato inorgânico (P_i) (Fig. 22.2). A ligação anidrido fosfórico, formada entre o grupo fosfato terminal do ADP e o íon fosfato, consiste em outro repositório de energia química. Plantas e animais podem utilizar a energia depositada no ATP (ou compostos muito semelhantes) para realizar todos seus processos dependentes de energia, como contração de um músculo, síntese de uma macromolécula e assim por diante. Quando a energia no ATP é usada, ocorre uma reação acoplada de hidrólise de ATP,



$$ATP + H_2O \rightarrow ADP + P_i + energia$$

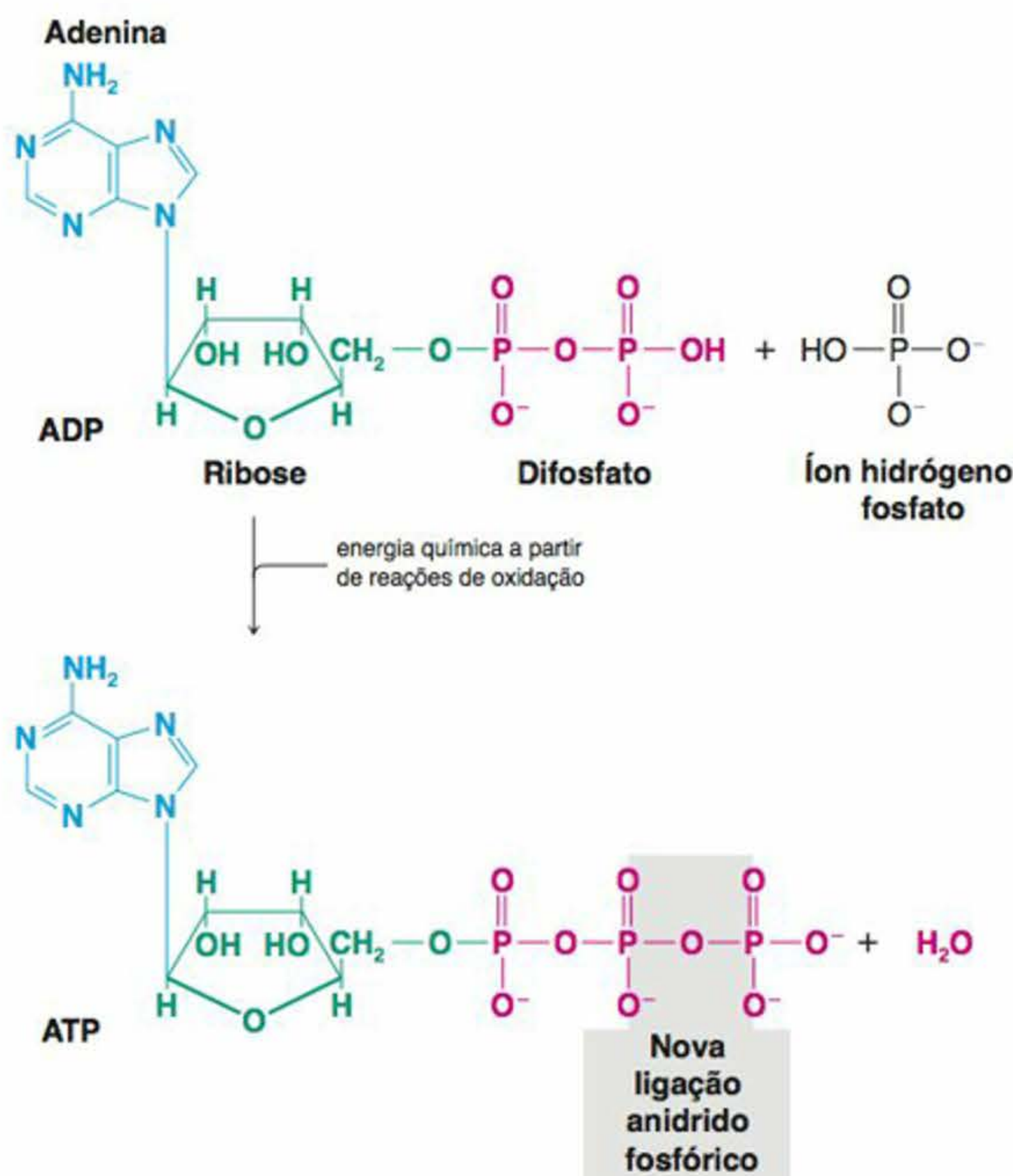
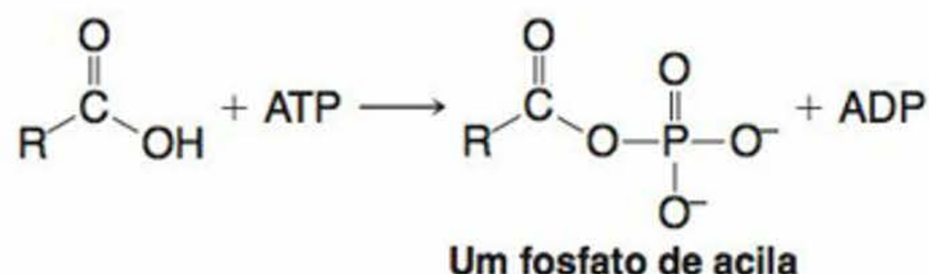


Figura 22.2 Síntese de adenosina trifosfato (ATP) a partir de adenosina difosfato (ADP) e íon hidrógeno fosfato. Esta reação ocorre em todos os organismos vivos, e a adenosina trifosfato é o composto principal no qual a energia química liberada por oxidações biológicas é transformada.

ou uma nova ligação anidrido é formada,

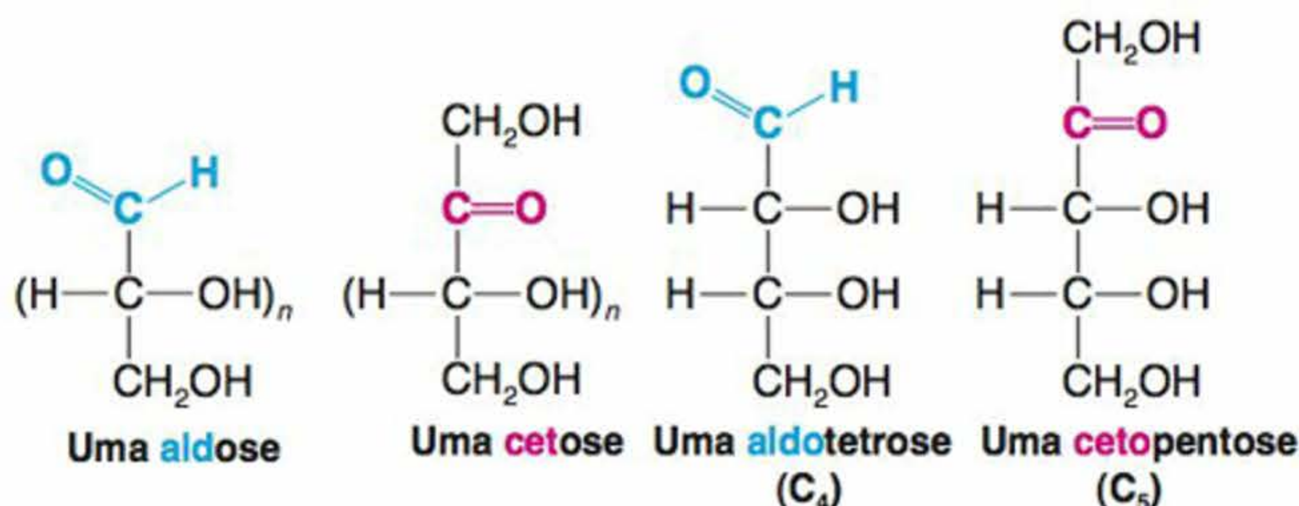


Um fosfato de acila

22.2 Monossacarídeos

22.2A Classificação dos Monossacarídeos

Monossacarídeos são classificados de acordo com (1) o número de átomos de carbono presentes na molécula e (2) a presença de um grupo aldeído ou cetona. Portanto, um monossacarídeo contendo três átomos de carbono é uma *triose*; um contendo quatro átomos de carbono, uma *tetrose*; um contendo cinco átomos de carbono, uma *pentose*; e um contendo seis átomos de carbono, uma *hexose*. Um monossacarídeo contendo um grupo aldeído é uma **aldose**; um contendo um grupo cetona é uma **cetose**. Essas duas classificações são, geralmente, combinadas. Por exemplo, uma aldose C_4 é chamada de *aldotetrose*; uma cetose C_5 é chamada de *cetopentose*.

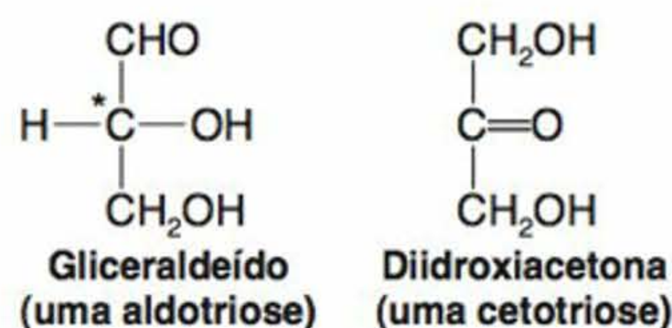

Uma aldose **Uma cetose** **Uma aldotetrose (C_4)** **Uma cetopentose (C_5)**

Problema de Revisão 22.1

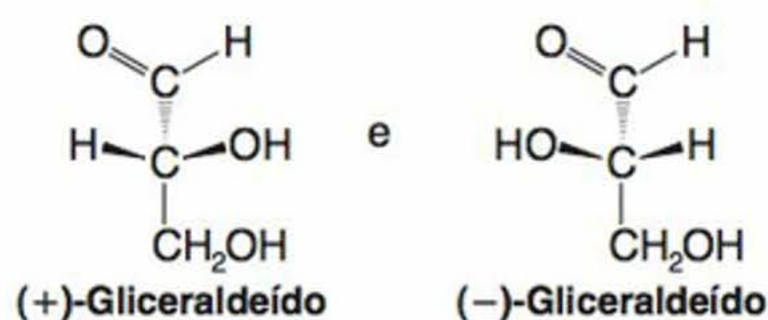
Quantos centros de quiralidade estão contidos (**a**) na aldotetrose e (**b**) na cetopentose mostradas anteriormente? (**c**) Quantos estereoisômeros são esperados para cada estrutura geral?

22.2B Designações D e L dos Monossacarídeos

Os monossacarídeos mais simples são os compostos gliceraldeído e diidroxiacetona (veja as estruturas a seguir). Desses dois compostos, apenas o gliceraldeído contém um centro de quiralidade.


Gliceraldeído (uma aldotriose) **Diidroxiacetona (uma cetotriose)**

Consequentemente, o gliceraldeído existe na forma de dois enantiômeros que têm as configurações absolutas mostradas a seguir:

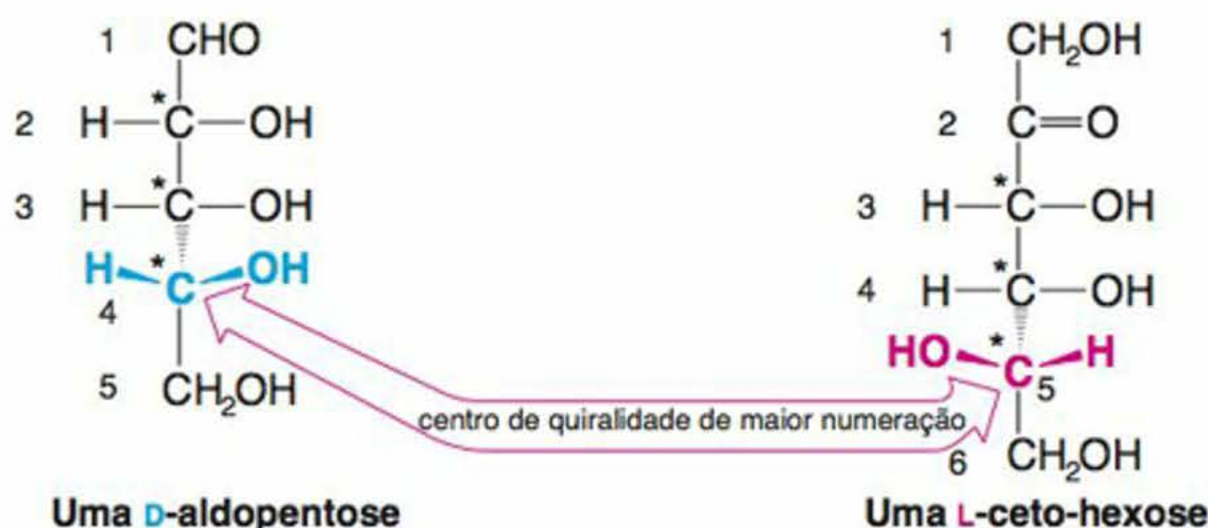


(+)-Gliceraldeído **(−)-Gliceraldeído**

Vimos na Seção 5.7 que, de acordo com a convenção de Cahn–Ingold–Prelog, (+)-gli-

ceraldeído é designado (*R*)-(+)-gliceraldeído e (−)-gliceraldeído é designado (*S*)-(−)-gliceraldeído.

No início do século XX, antes que as configurações absolutas de quaisquer compostos orgânicos fossem conhecidas, outro sistema de denominação estereoquímica foi introduzido. De acordo com este sistema (sugerido primeiro, em 1906, por M.A. Rosanoff da Nova York University), (+)-gliceraldeído é designado D-(+)-gliceraldeído e (−)-gliceraldeído é designado L-(−)-gliceraldeído. Além disso, estes dois compostos servem como padrões configuracionais para todos os monossacarídeos. Um monossacarídeo *cujo centro de quiralidade de maior numeração* (o penúltimo carbono) tem a mesma configuração do D-(+)-gliceraldeído é designado um açúcar D; e um monossacarídeo cujo centro de quiralidade de maior numeração tem a mesma configuração do L-(−)-gliceraldeído é designado um açúcar L. Por convenção, as formas acíclicas dos monossacarídeos são desenhadas verticalmente com o grupo aldeído ou cetona no topo ou próximo ao topo. Quando desenhado desta forma, um açúcar D tem o —OH do seu penúltimo carbono voltado para a direita:



As designações na **nomenclatura D e L** são semelhantes às designações na nomenclatura (*R*) e (*S*), uma vez que elas não estão, necessariamente, relacionadas com as rotações ópticas dos açúcares aos quais elas são aplicadas. Portanto, podem existir açúcares D-(+) ou D-(−) e outros L-(+) ou L-(−).

O sistema D–L de designação estereoquímica está tão arraigado na literatura da química de carboidratos que, embora tenha a desvantagem de especificar a configuração de apenas um centro de quiralidade (aquela do centro de quiralidade de maior numeração), será empregado na designação de carboidratos neste livro.

Problema de Revisão 22.2

Escreva fórmulas tridimensionais para cada isômero da aldotetrose e da cetopentose do Problema de Revisão 22.1 e designe cada um como um açúcar D ou L.

22.2C Fórmulas Estruturais para os Monossacarídeos

Mais adiante, neste capítulo, será visto como o grande químico de carboidratos Emil Fischer* foi capaz de estabelecer a configuração estereoquímica da aldo-hexose D-(+)-glicose, o monossacarídeo mais abundante. Enquanto isso, no entanto, a D-(+)-glicose será usada como um exemplo ilustrativo das várias maneiras de representar as estruturas dos monossacarídeos.

Fischer representou a estrutura da D-(+)-glicose com linhas cruzadas (**1**) na Fig. 22.3. Esse tipo de fórmula é conhecido como **projeção de Fischer** (Seção 5.13) e ainda é útil para carboidratos. Nas projeções de Fischer, por convenção, *as linhas horizontais projetam-se em direção ao leitor e as linhas verticais projetam-se para trás do plano da página. No entanto, quando se usa projeções de Fischer, não se deve* (mentalmente) *removê-las do plano da página para testar a superponibilidade delas e não se deve girá-las de 90°*. Em

*Emil Fischer (1852–1919) foi professor de química orgânica na Universidade de Berlim. Além do seu trabalho monumental na área da química de carboidratos, onde Fischer e seus colaboradores estabeleceram a configuração da maioria dos monossacarídeos, Fischer também fez contribuições importantes aos estudos de aminoácidos, proteínas, purinas, indóis e estereoquímica em geral. Como estudante de pós-graduação, Fischer descobriu a fenil-hidrazina, um reagente de suma importância em seu último trabalho com carboidratos. Fischer foi o segundo destinatário a receber (em 1902) o Prêmio Nobel em química.



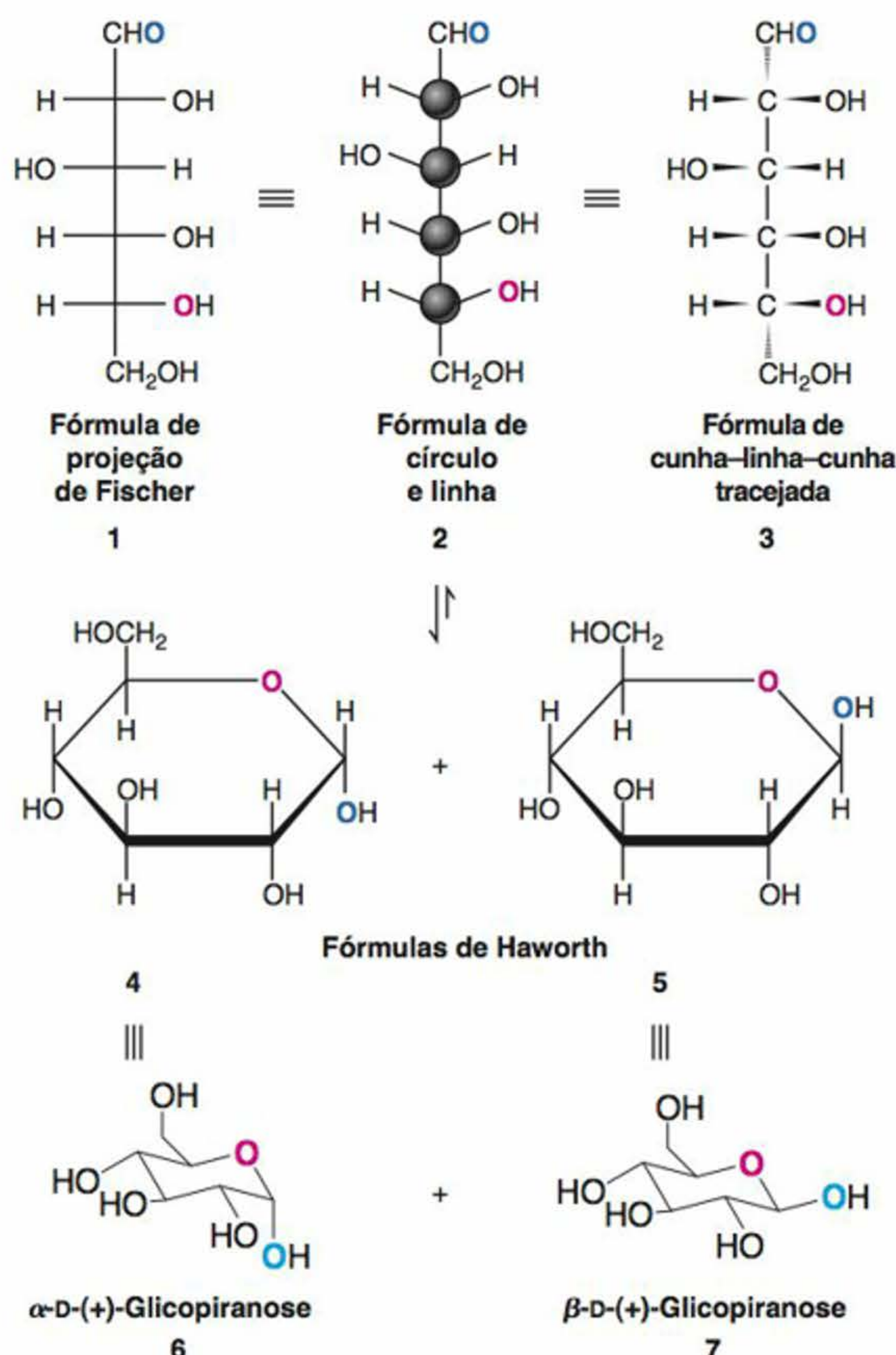


Figura 22.3 As fórmulas 1–3 são usadas para a estrutura de cadeia aberta da D-(+)-glicose. As fórmulas 4–7 são usadas para as duas formas hemiacetálicas cíclicas da D-(+)-glicose.

termos de fórmulas mais familiares, a projeção de Fischer traduz-se nas fórmulas **6** e **7**. Na nomenclatura IUPAC e com o sistema Cahn–Ingold–Prelog de designações estereoquímicas, a forma acíclica da D-(+)-glicose é (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2,3,4,5,6-penta-hidroxi-hexanal.

O significado das fórmulas **1**, **2** e **3** pode ser entendido mais facilmente com o uso de modelos moleculares: Primeiro, deve-se construir uma cadeia de seis átomos de carbono com o grupo —CHO no topo e um grupo —CH_2OH no final da cadeia. Em seguida, deve-se trazer o grupo —CH_2OH por trás da cadeia até que ele quase toque o grupo —CHO. Mantendo-se este modelo, de modo que os grupos —CHO e —CH_2OH fiquem direcionados para longe do observador e, em seguida, deve-se posicionar os grupos —H e —OH em cada um dos quatro átomos de carbono restantes. O grupo —OH em C2 é colocado na direita; o grupo —OH em C3 é posicionado à esquerda; e os grupos — OH em C4 e C5 na direita.

Dica Útil

Use modelos moleculares para ajudar a interpretar as fórmulas de projeção de Fischer.

Apesar de muitas das propriedades da D-(+)-glicose poderem ser explicadas em termos de uma estrutura acíclica (**1**, **2** ou **3**), um conjunto considerável de evidências indica que a estrutura acíclica existe em equilíbrio, essencialmente, com duas formas cíclicas. Essas podem ser representadas pelas estruturas **4** e **5** ou **6** e **7**. As formas cíclicas da D-(+)-glicose são **hemiacetais** formados por uma reação intramolecular do grupo —OH em C5 com o grupo aldeído (Fig. 22.4). A ciclização cria um novo centro de quiralidade em C1 e este centro de quiralidade explica como as duas formas cíclicas são possíveis. Essas duas formas cíclicas são *diastereoisômeros* que diferem somente na configuração em C1.

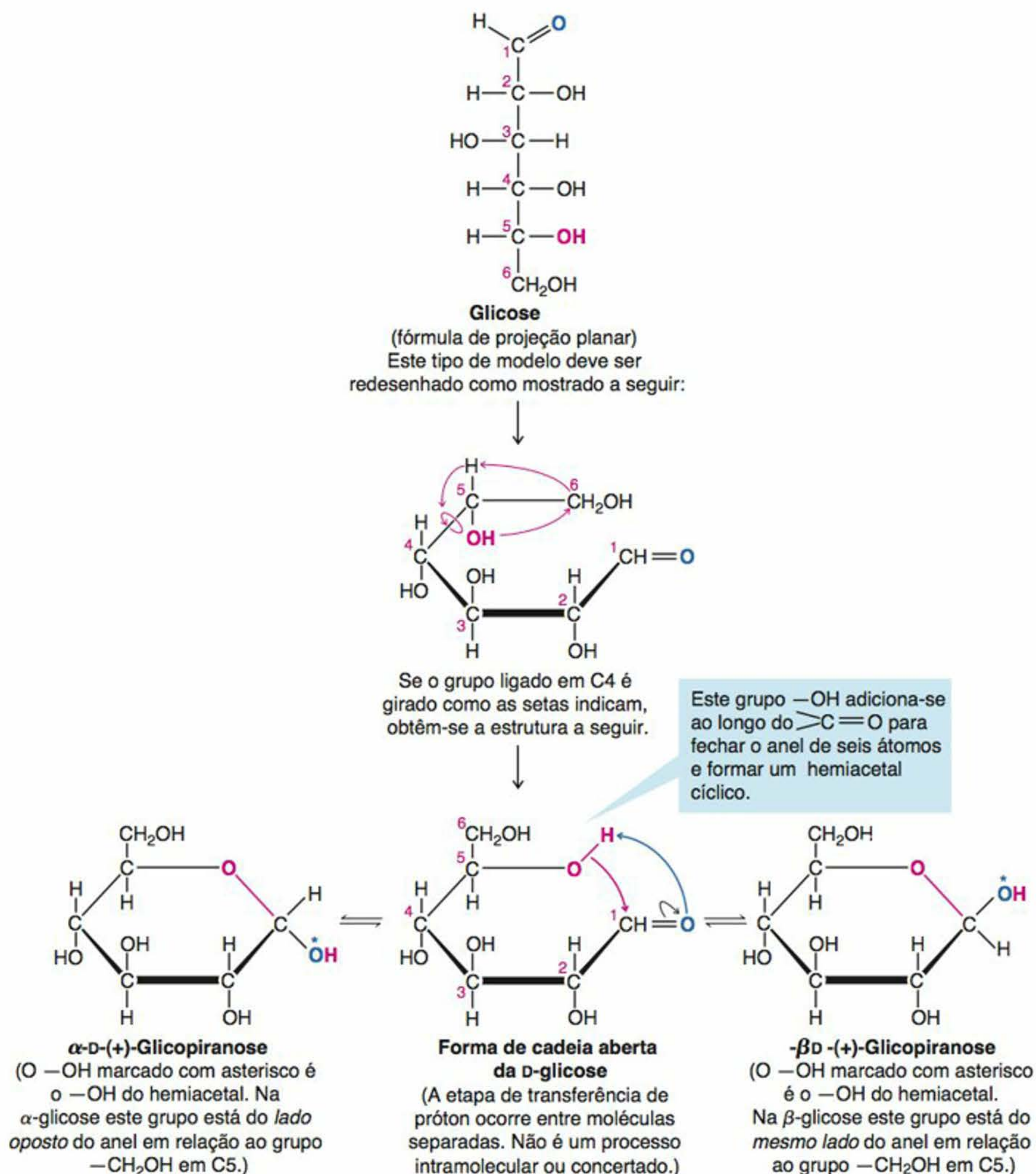


Figura 22.4 Fórmulas de Haworth para as formas cíclicas (hemiacetal) da D-(+)-glicose e sua relação com a forma acíclica (aldeído poli-hidroxilado). (Reimpresso com permissão de John Wiley & Sons, Inc., de Holum, J.R., *Organic Chemistry: A Brief Course*, p. 316. Copyright 1975.)

- Na química de carboidratos, diastereoisômeros diferindo apenas no carbono acetal ou hemiacetal são chamados **anômeros** e o átomo de carbono acetal ou hemiacetal é chamado **átomo de carbono anomérico**.

As estruturas **4** e **5** para os anômeros da glicose são chamadas de **fórmulas de Haworth*** e, apesar de não fornecerem uma imagem exata da forma do anel de seis membros, elas têm



*O nome *fórmulas de Haworth* é uma homenagem ao químico inglês W.N. Haworth (University of Birmingham), que, em 1926 (juntamente com E.L. Hirst), demonstrou que a forma cíclica dos acetais de glicose consiste em um anel de seis membros. Haworth recebeu o Prêmio Nobel por seu trabalho na química de carboidratos em 1937. Para uma excelente discussão sobre as fórmulas de Haworth e a relação com as formas acíclicas, veja "*The Conversion of Open Chain Structures of Monosaccharides into the Corresponding Haworth Formulas*", Wheeler, D.M.S.; Wheeler, M.M.; Wheeler, T.S., *J. Chem. Educ.* **1982**, *59*, 969–970.

muito uso prático. A Fig. 22.4 demonstra como a representação de cada centro de quiralidade da forma acíclica pode ser correlacionada com a sua representação na fórmula de Haworth.

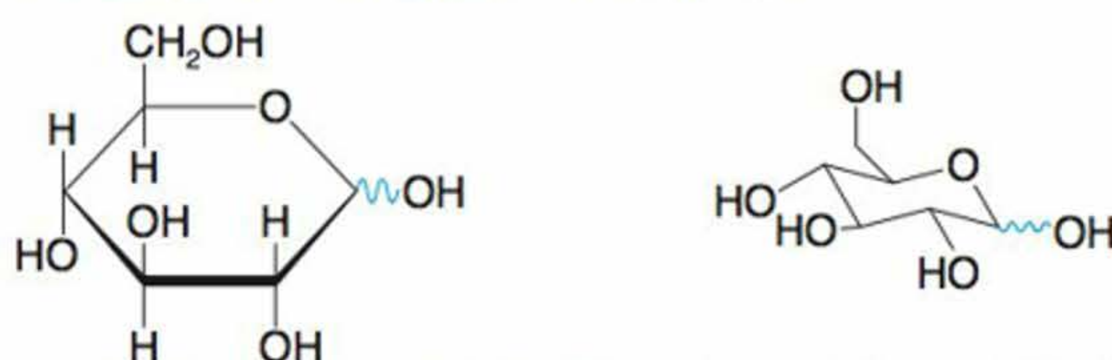
Cada anômero da glicose é designado como um **anômero α** ou um **anômero β**, dependendo da localização do grupo —OH em C1. Ao desenhar as formas cíclicas de um açúcar D, na orientação mostrada nas Figs. 22.3 ou 22.4, o anômero α tem o grupo —OH *trans* ao grupo —CH_2OH e o anômero β tem o grupo –OH *cis* ao grupo —CH_2OH.

Dica Útil

As letras gregas α e β também têm uso comum na nomenclatura de esteroides (Seção 23.4A).

Estudos das estruturas das formas cíclicas (hemiacetal) da D-(+)-glicose usando análise de raios X demonstraram que as conformações reais dos anéis são as formas em cadeira representadas pelas fórmulas conformacionais **6** e **7** na Fig. 22.3. Esta forma é exatamente o que era esperado de acordo com os estudos conformacionais do ciclo-hexano (Capítulo 4) e é especialmente interessante observar que no anômero β da D-glicose todos os substituintes volumosos, —OH e —CH_2OH, são equatoriais. No anômero α, o único substituinte axial volumoso é o —OH em C1.

Algumas vezes é mais conveniente representar as estruturas cíclicas de um monossacarídeo sem especificar se a configuração do átomo de carbono anomérico é α ou β. Ao fazer isso, devem ser usadas fórmulas como as mostradas a seguir:



O símbolo ∿ indica α ou β (visão tridimensional não especificada).

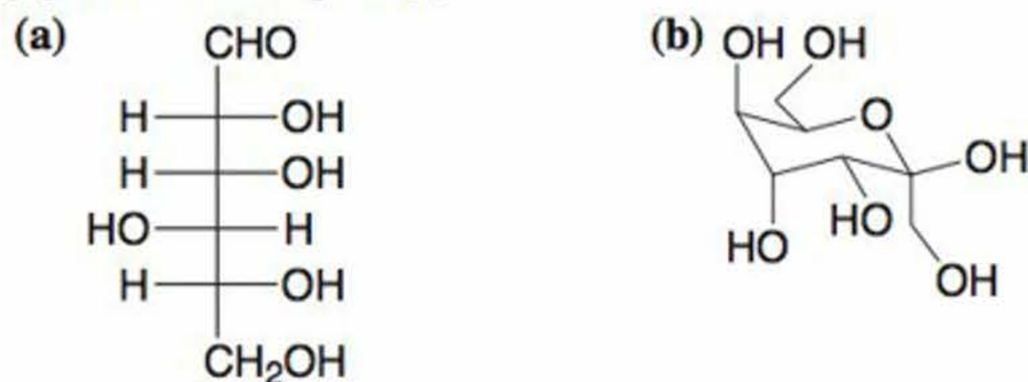
Nem todos os carboidratos existem em equilíbrio com uma forma cíclica hemiacetal de anel de seis membros; em diversos casos, o anel é de cinco membros. (Mesmo a glicose existe, em pequena extensão, em equilíbrio com uma forma cíclica hemiacetal de anel de cinco membros.) Devido a essa variação, um sistema de nomenclatura foi introduzido para permitir a designação do tamanho do anel.

- Se o anel monossacarídeo é de seis membros, o composto é denominado **piranose**; se o anel é de cinco membros, o composto é denominado **furanose**.**

Assim, o nome completo do composto **4** (ou **6**) é α-D-(+)-glicopiranose, enquanto aquele do composto **5** (ou **7**) é β-D-(+)-glicopiranose.

Problema de Revisão 22.3

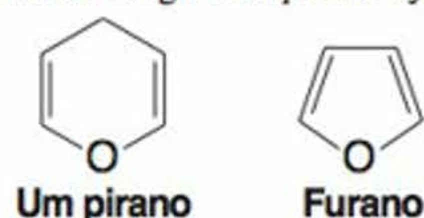
Desenhe a forma β-piranose de (a) em sua conformação cadeira de menor energia e a projeção de Fischer para (b).



22.3 Mutarrotação

Parte da evidência da estrutura de hemiacetal cíclica da D-(+)-glicose vem de experimentos em que ambas as formas, α e β, foram isoladas. D-(+)-Glicose comum tem um ponto de fu-

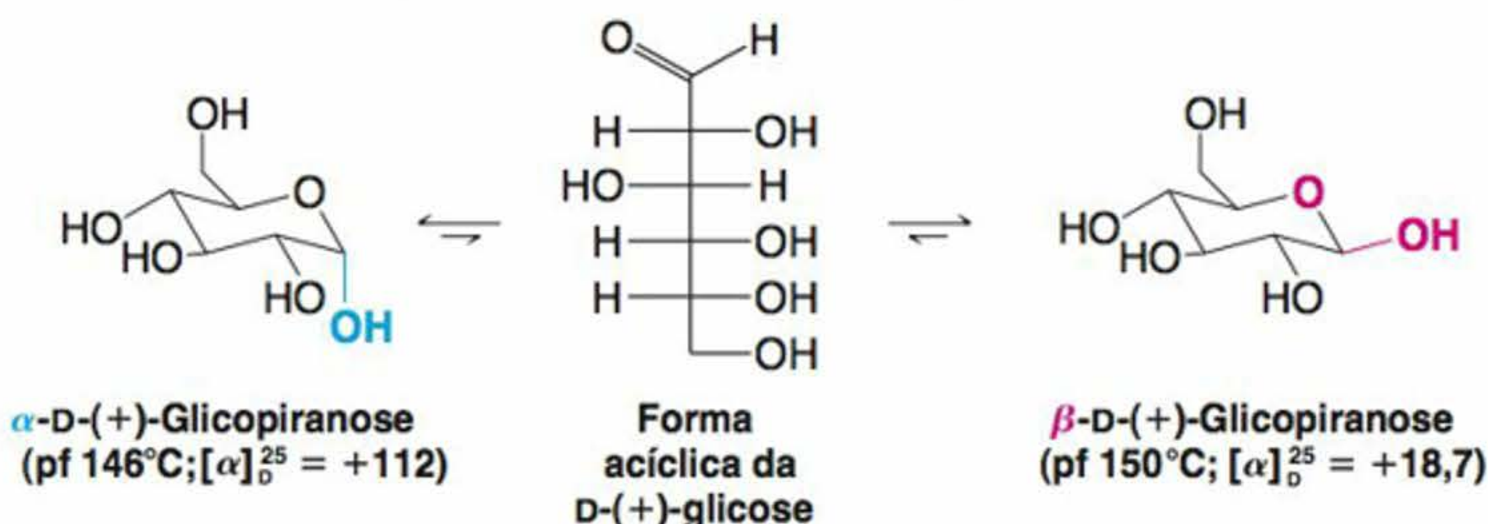
**Estes nomes vêm dos nomes dos heterociclos oxigenados *pirano* e *furano* + *ose*:



são de 146°C. No entanto, quando D-(+)-glicose é cristalizada por evaporação de uma solução aquosa mantida acima de 98°C, uma segunda forma de D-(+)-glicose, com um ponto de fusão de 150°C, pode ser obtida. Quando as rotações ópticas destas duas formas são medidas, observa-se que elas são significativamente diferentes, mas quando uma solução aquosa de qualquer uma das formas é deixada em repouso, suas rotações mudam. O valor de rotação específica de uma forma diminui e o da outra aumenta, *até que ambas as soluções mostrem o mesmo valor*. Uma solução de D-(+)-glicose comum (pf 146°C) tem uma rotação específica inicial de +112, mas, no final, a rotação específica desta solução diminui para +52,7. Uma solução da segunda forma da D-(+)-glicose (pf 150°C) tem uma rotação específica inicial de +18,7, mas, lentamente, a rotação específica desta solução aumenta para +52,7.

- Esta mudança de rotação específica para um valor de equilíbrio é denominada **mutarrotação**.

A mutarrotação é explicada pela existência de um equilíbrio entre a forma acíclica (de cadeia aberta) da D-(+)-glicose e as formas cíclicas α e β dos hemiacetais:

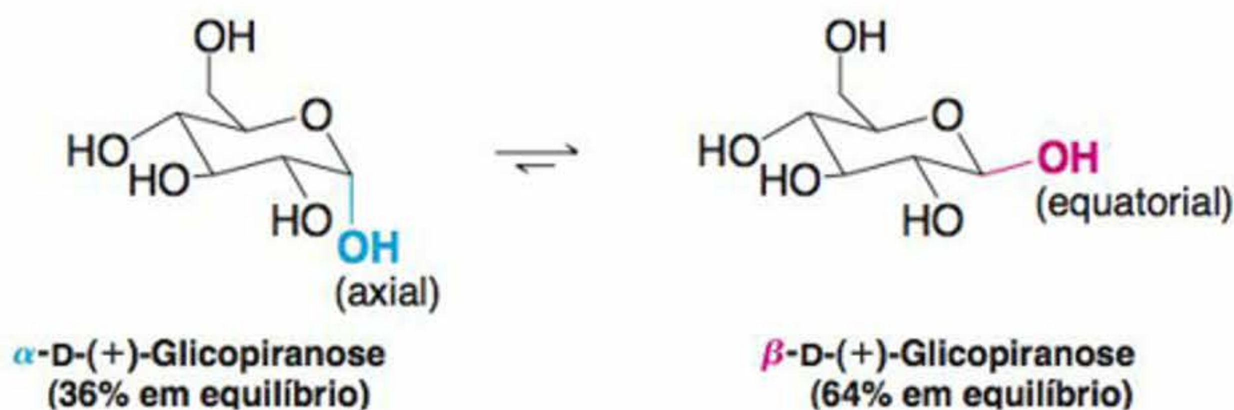


α-D-(+)-Glicopiranose (pf 146°C; $[\alpha]_D^{25}$ = +112) | **Forma acíclica da D-(+)-glicose** | **β-D-(+)-Glicopiranose (pf 150°C; $[\alpha]_D^{25}$ = +18,7)**

Análise de raios X confirmou que a D-(+)-glicose comum tem a configuração α no átomo de carbono anomérico e que a forma com ponto de fusão mais alto tem a configuração β.

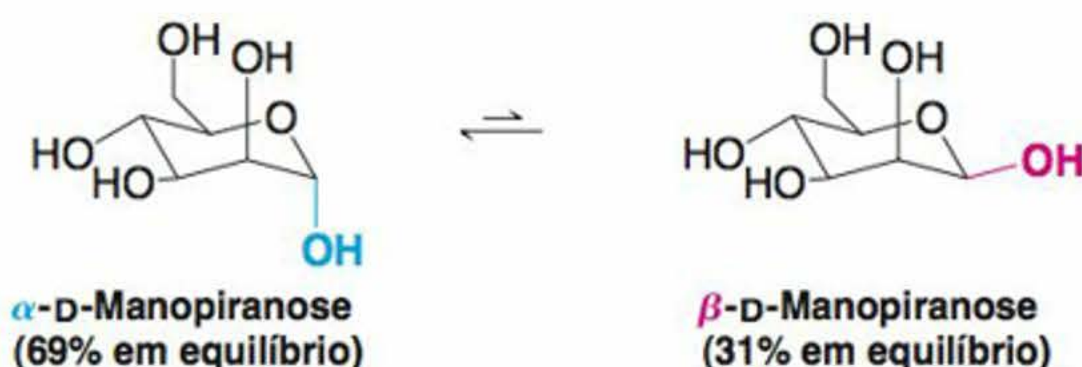
A concentração da forma acíclica da D-(+)-glicose na solução em equilíbrio é muito pequena. De fato, soluções de D-(+)-glicose não apresentam bandas de absorção no UV ou IV características de um grupo carbonila e também fornecem resultado negativo no teste de Schiff, que emprega um reagente que requer uma concentração relativamente elevada de um grupo aldeído livre (em vez de um hemiacetal) a fim de fornecer um resultado positivo.

Assumindo que a concentração da forma acíclica é desprezível, é possível calcular as porcentagens dos anômeros α e β presentes no equilíbrio, usando as rotações específicas dadas nas figuras anteriores. Essas porcentagens, 36% do anômero α e 64% do anômero β, estão de acordo com a maior estabilidade da β-D-(+)-glicopiranose. Esta preferência é o que seria esperado, considerando o fato de esta forma ter somente grupos equatoriais:

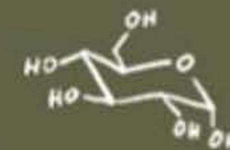


α-D-(+)-Glicopiranose (36% em equilíbrio) | **β-D-(+)-Glicopiranose (64% em equilíbrio)**

Nem sempre, porém, o anômero β de uma piranose é o mais estável. No caso da D-manose, por exemplo, o equilíbrio favorece o anômero α. Este resultado é chamado de *efeito anomérico*:



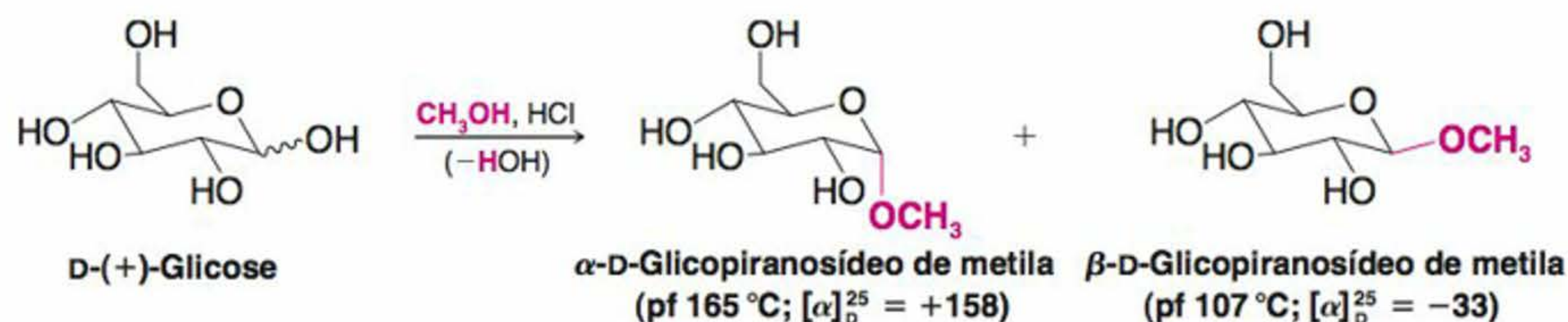
α-D-Manopiranose (69% em equilíbrio) | **β-D-Manopiranose (31% em equilíbrio)**



É amplamente aceito que o efeito anomérico seja devido à hiperconjugação. Um orbital orientado axialmente, com um par de elétrons não ligante do átomo de oxigênio do anel, pode sobrepor-se com um orbital σ^* da ligação hemiacetal C—O exocíclica axial. Este efeito é semelhante ao que faz com que a conformação de menor energia do etano seja a conformação *anti* (Seção 4.8). Um efeito anomérico fará, frequentemente, com que um substituinte eletronegativo, como um grupo hidroxila ou alcoxila, prefira a orientação axial.

22.4 Formação de Glicosídeo

Quando uma pequena quantidade de cloreto de hidrogênio gasoso é passada por uma solução de D-(+)-glicose em metanol, ocorre uma reação que resulta na formação de *acetais* de metila anoméricos:



- Acetais de carboidratos são geralmente chamados de **glicosídeos** (veja o mecanismo a seguir) e um acetal de glicose é chamado de *glicosídeo*. (Acetais de manose são *manosídeos*, acetais de frutose são *frutosídeos* e assim por diante.)

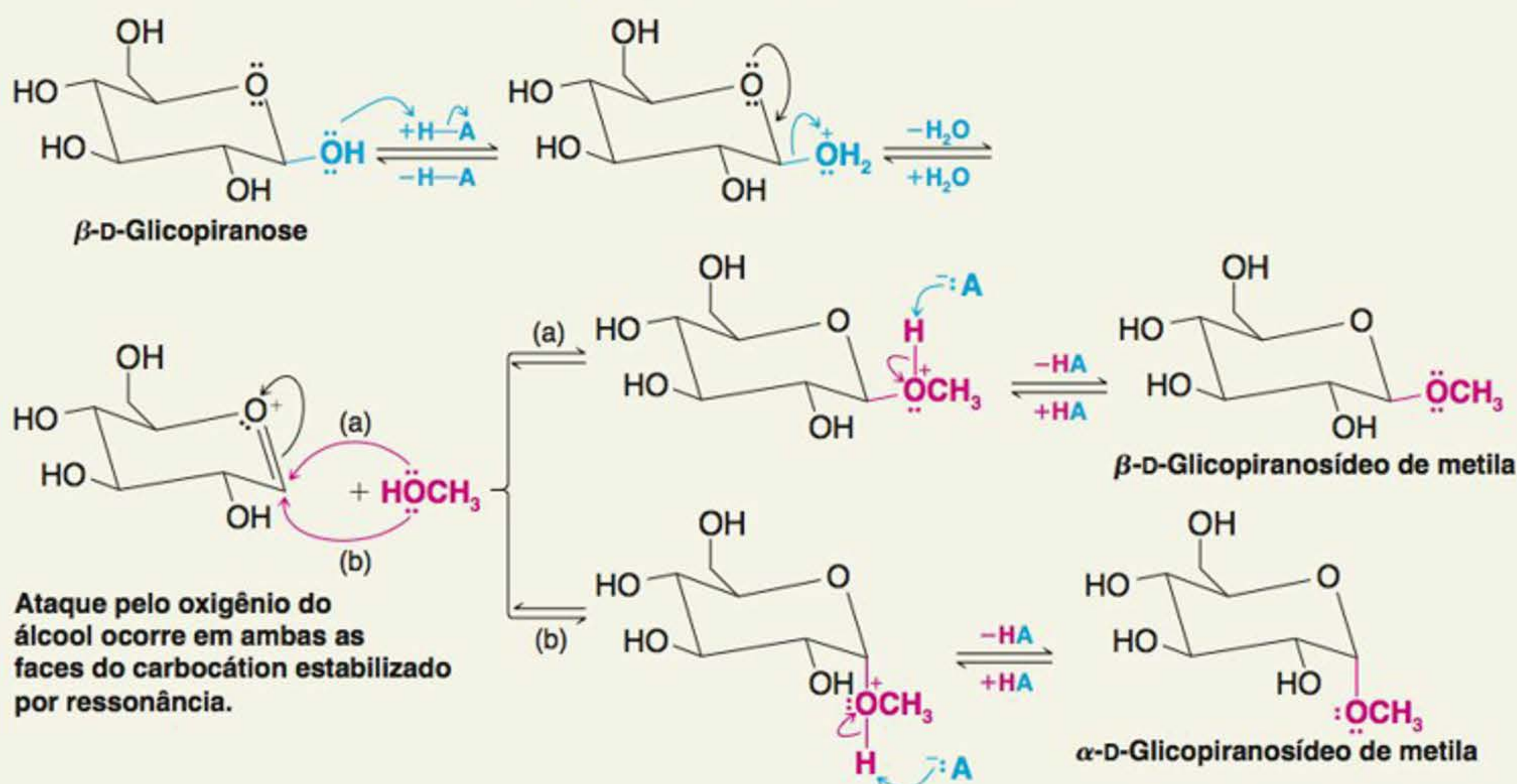
Sabe-se que D-glicosídeos de metila têm anéis de seis membros (Seção 22.2C), de modo que eles são devidamente denominados α-D-glicopiranosídeos e β-D-glicopiranosídeos de metila.

O mecanismo para a formação de glicosídeos de metila (começando, arbitrariamente, com a β-D-glicopiranose) é mostrado a seguir:



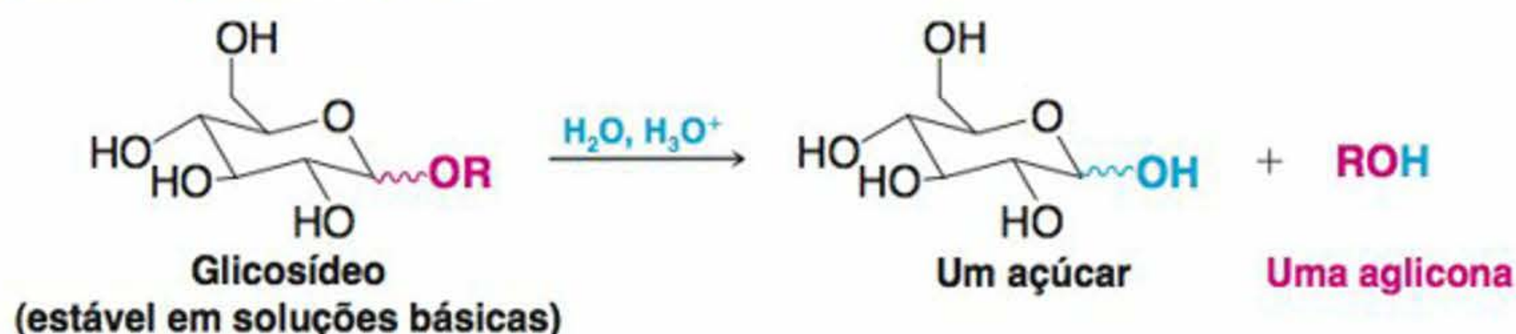
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Formação de um Glicosídeo



Você deve rever o mecanismo de formação de acetal mostrado na Seção 16.7B e compará-lo com as etapas mostradas aqui. Observe, novamente, o papel importante desempenhado pelo par de elétrons do átomo de oxigênio adjacente na estabilização do carbocátion que é formado na segunda etapa.

Glicosídeos são estáveis em soluções básicas porque eles são acetais. Em soluções ácidas, no entanto, eles sofrem hidrólise, formando um açúcar e um álcool (novamente, porque eles são acetais, Seção 16.7B). O álcool obtido por hidrólise de um glicosídeo é conhecido como uma **aglicona**:

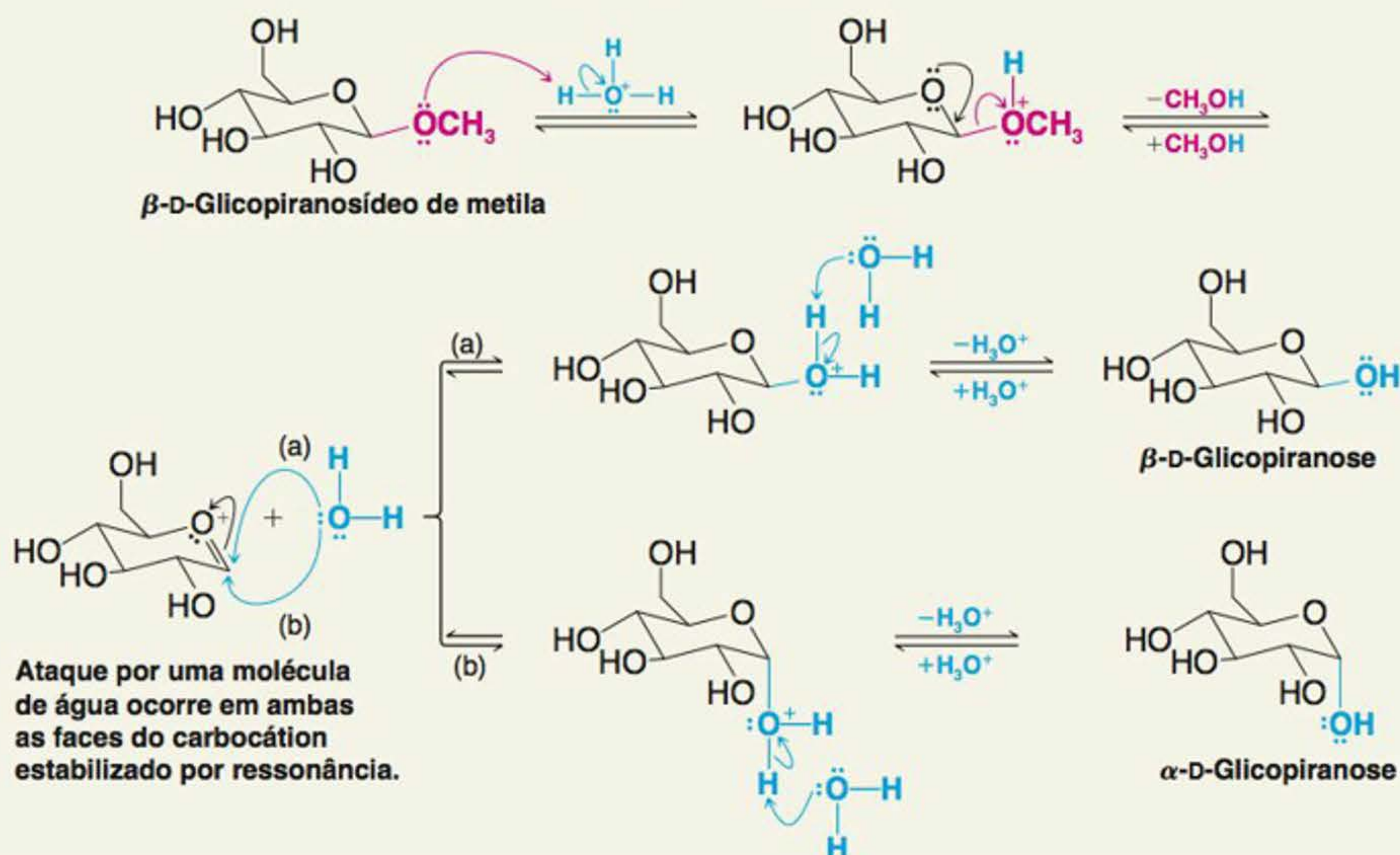


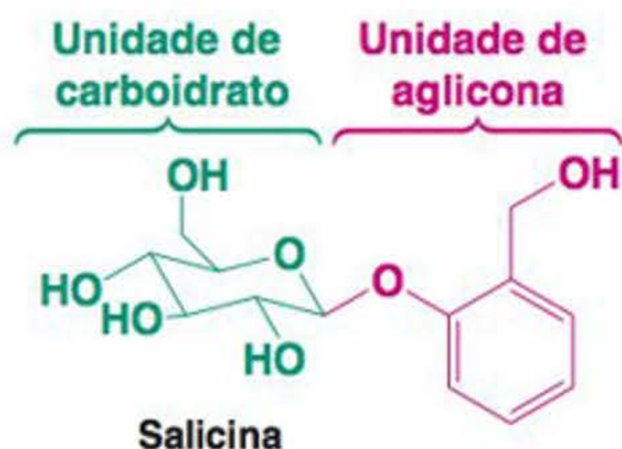
Por exemplo, quando uma solução aquosa de β-D-glicopiranosídeo de metila é acidificada, o glicosídeo sofre hidrólise, formando D-glicose como uma mistura de duas formas de piranose (em equilíbrio com uma pequena quantidade da forma acíclica).



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Hidrólise de um Glicosídeo





Salicina

Glicosídeos podem ser tão simples como os glicosídeos de metila que foram vistos ou podem ser consideravelmente mais complexos. Muitos compostos naturais são glicosídeos. Um exemplo é a *salicina*, um composto encontrado nas cascas das árvores do salgueiro:

Desde os tempos da Grécia antiga, preparações feitas da casca do salgueiro eram usadas no alívio da dor. Posteriormente, os químicos isolaram a salicina de outros materiais vegetais e foram capazes de mostrar que esta substância era responsável pelo efeito analgésico das preparações da casca do salgueiro. A salicina pode ser convertida em ácido salicílico, que por sua vez pode ser convertido em *aspirina*, o analgésico moderno mais amplamente utilizado (Seção 21.8).

Problema Resolvido 22.1

Em soluções aquosas neutras ou básicas, os glicosídeos não apresentam mutarrotação. No entanto, se as soluções são acidificadas, os glicosídeos apresentam mutarrotação. Explique.

RESPOSTA Como os glicosídeos são acetais, eles sofrem hidrólise em solução aquosa ácida, formando hemiacetais cíclicos que, então, sofrem mutarrotação. Acetais são estáveis em meio básico e, portanto, em solução aquosa básica não formam hemiacetais cíclicos, não apresentando, portanto, mutarrotação nestas condições.

Problema de Revisão 22.4

(a) Que produtos seriam formados se a salicina fosse tratada com solução aquosa de HCl diluído?
(b) Proponha um mecanismo para as reações envolvidas na formação desses produtos.

Problema de Revisão 22.5

Como seria possível converter D-glicose numa mistura de α-D-glicopiranosídeo de etila e β-D-glicopiranosídeo de etila? Mostre todas as etapas do mecanismo para a formação desses produtos.

22.5 Outras Reações de Monossacarídeos

22.5A Enolização, Tautomerização e Isomerização

Monossacarídeos em soluções aquosas básicas sofrem uma série de enolizações e tautomerizações cetoenólicas que conduzem a isomerizações. Por exemplo, se uma solução aquosa de D-glicose, contendo hidróxido de cálcio, fica em repouso por vários dias, diversos produtos podem ser isolados, incluindo D-frutose e D-manose (Fig. 22.5). Esta reação é chamada de **transformação Lobry de Bruyn–Alberda van Ekenstein**, em homenagem aos dois químicos holandeses que a descobriram em 1895.

Ao realizar reações com monossacarídeos, geralmente é importante impedir estas isomerizações e, assim, preservar a estereoquímica em todos os centros de quiralidade. Uma maneira de fazer isso é converter, primeiro, o monossacarídeo no glicosídeo de metila. Em seguida, é possível realizar as reações em meio básico, com segurança, porque o grupo aldeído foi convertido em acetal e acetais são estáveis em soluções aquosas básicas. A preparação do glicosídeo de metila serve para "proteger" o monossacarídeo de reações indesejáveis, que poderiam ocorrer com o carbono anomérico na sua forma hemiacetal.

22.5B Uso de Grupos de Proteção na Síntese de Carboidratos

Grupos de proteção são grupos funcionais introduzidos seletivamente para bloquear a reatividade de determinados sítios de uma molécula, enquanto transformações desejadas são realizadas em outros sítios. Após a realização das transformações desejadas, os grupos de proteção são removidos. As reações de laboratório envolvendo carboidratos geralmente exigem o uso de grupos de proteção devido aos múltiplos sítios reativos presentes nos carboidratos. Como visto, a formação de um glicosídeo (um acetal) pode ser usada para prevenir reações indesejáveis que envolveriam o carbono anomérico em sua forma hemiacetal. Grupos de proteção comuns para a função álcool de carboidratos incluem éteres, ésteres e acetais.

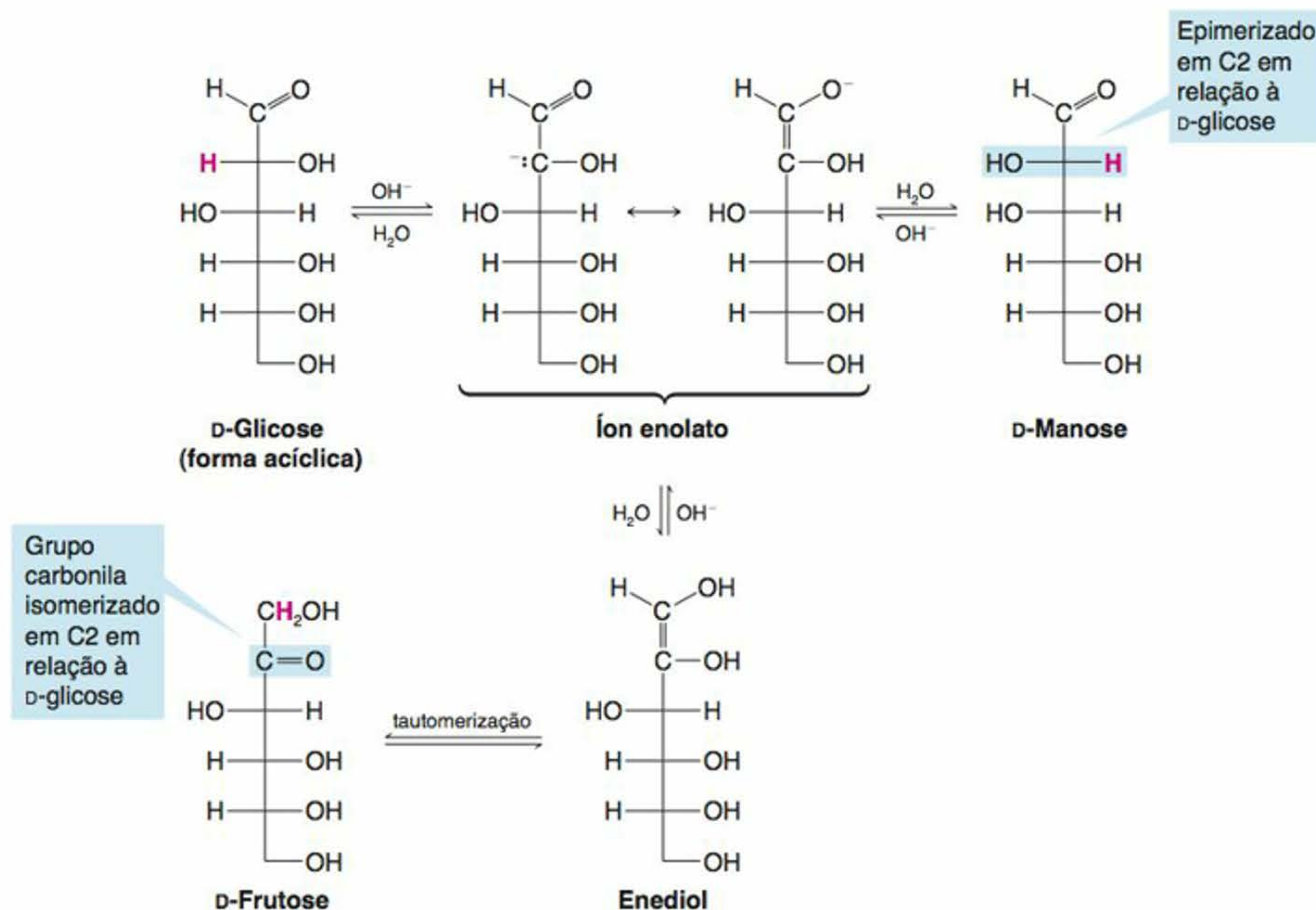


Figura 22.5 Monossacarídeos sofrem isomerizações via enolatos e enedióis em solução aquosa básica. Aqui é mostrado como a D-glicose sofre isomerização, formando D-manose e D-frutose.

22.5C Formação de Éteres

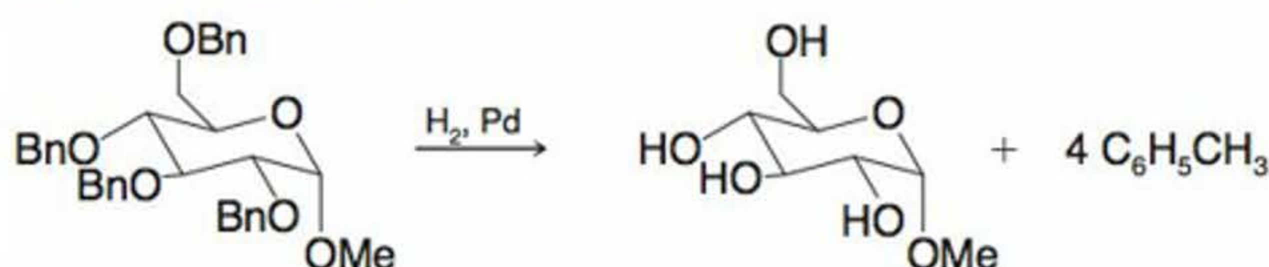
- Grupos hidroxila de açúcares podem ser convertidos em éteres, usando uma base e um haleto de alquila através de uma versão da síntese de éter de Williamson (Seção 11.11B).

Éteres de benzila são geralmente usados para proteger grupos hidroxila em açúcares. Halogenetos de benzila são facilmente introduzidos porque eles são muito reativos em reações S_N2. Hidreto de sódio ou potássio é geralmente usado como a base em solvente aprótico, como DMF ou DMSO. Depois, os grupos benzila podem ser facilmente removidos por hidrogenólise usando um catalisador de paládio.

Formação de Éter de Benzila

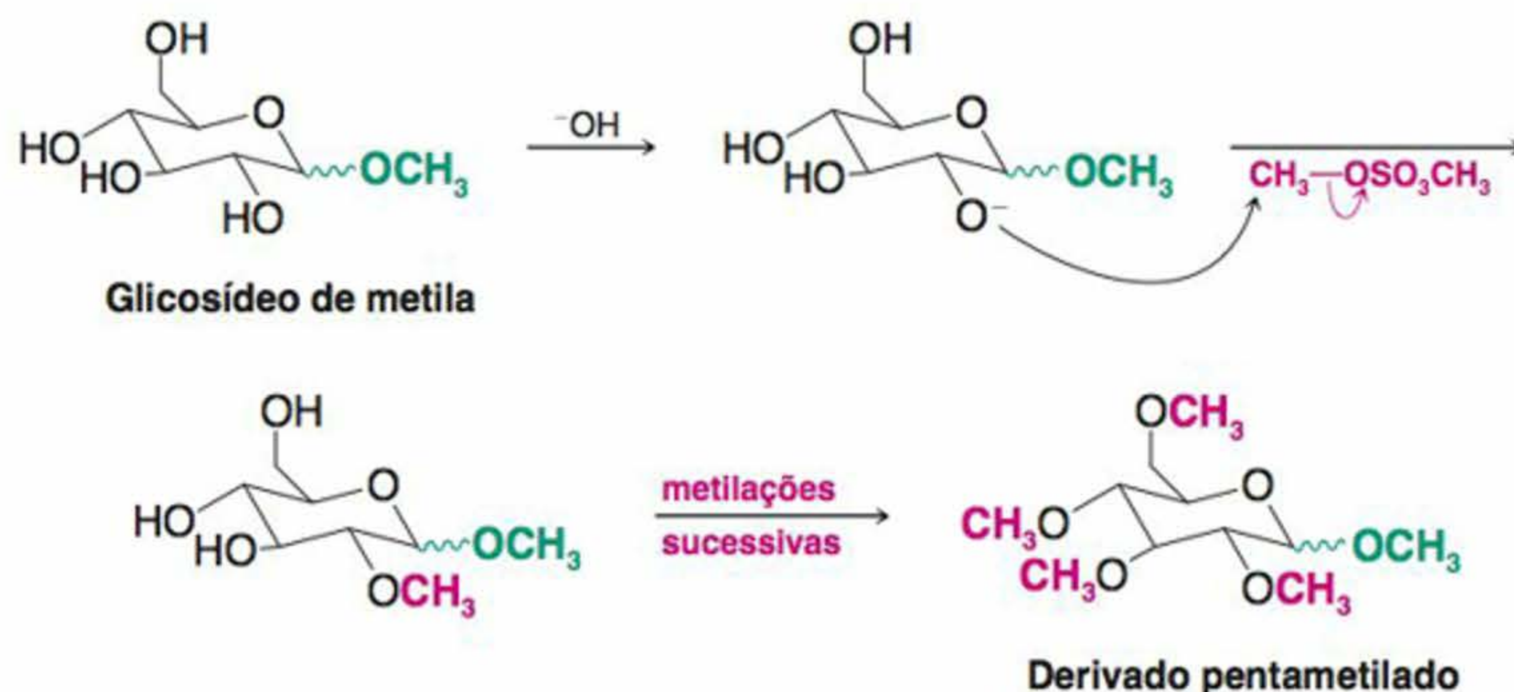


Clivagem de Éter de Benzila

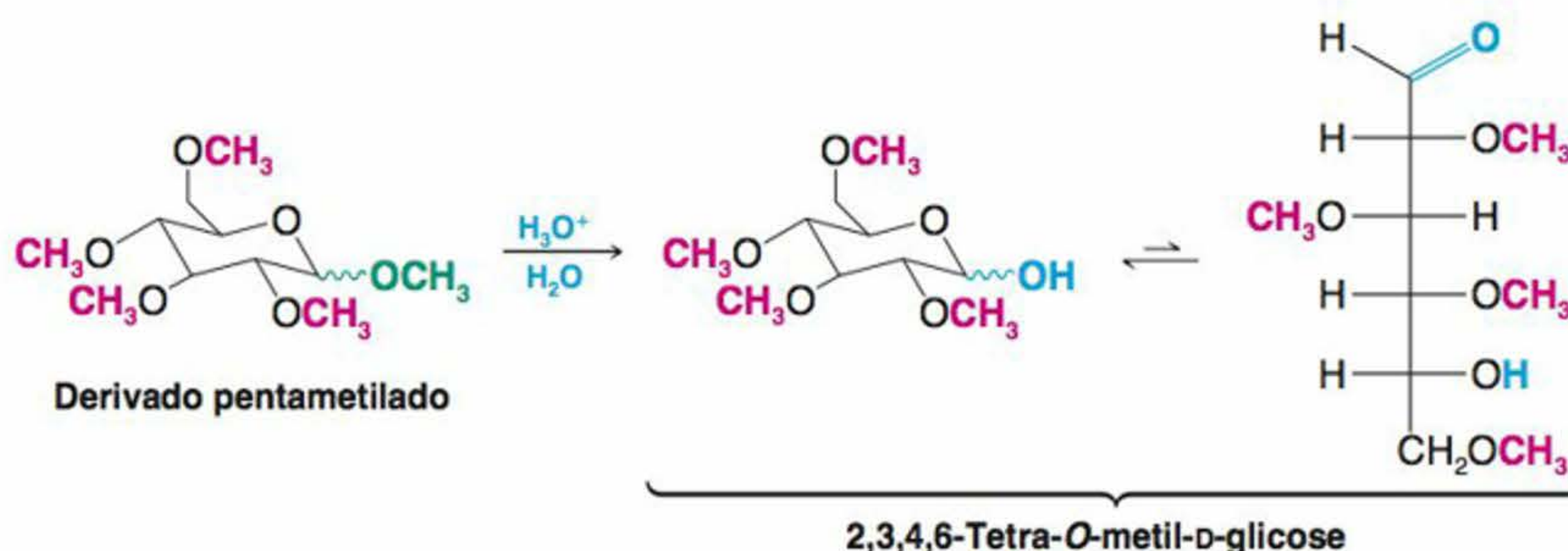


Éteres de metila também podem ser preparados. O derivado pentametilado da glicopiranose, por exemplo, pode ser sintetizado, tratando glicosídeo de metila com excesso de sul-

fato de dimetila em solução aquosa de hidróxido de sódio. Neste caso, hidróxido de sódio é uma base apropriada, porque os grupos hidroxila de monossacarídeos são mais ácidos do que aqueles de álcoois comuns devido aos muitos átomos eletronegativos no açúcar, que exercem efeito indutivo aceptor de elétrons nos grupos hidroxila próximos. Em solução aquosa de NaOH, todos os grupos hidroxila são convertidos em íons alcóxido e, cada um destes, por sua vez, reage com sulfato de dimetila via reação S_N2, formando um éter de metila. O processo é chamado de *metilação exaustiva*:

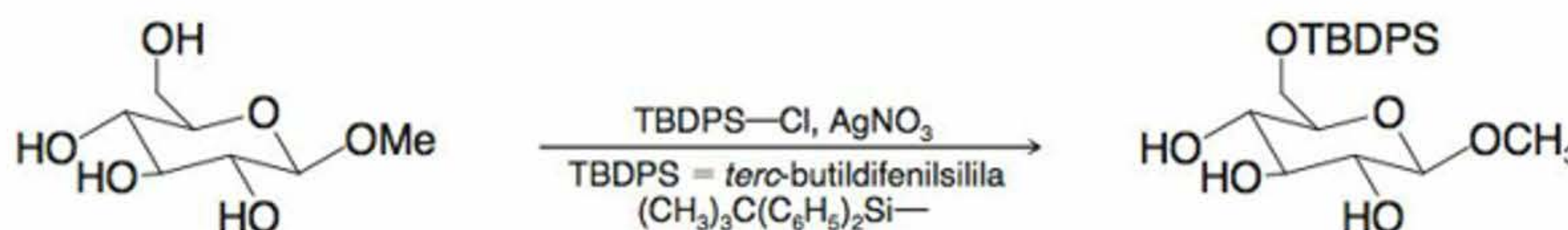


Embora não sejam frequentemente usados como grupos de proteção de álcoois nos carboidratos, éteres de metila são úteis na elucidação estrutural de açúcares. Por exemplo, evidência para a forma piranose da glicose pode ser obtida por metilação exaustiva, seguida de hidrólise aquosa da ligação acetal. Como os grupos metoxila em C2, C3, C4 e C6 do derivado pentametilado são éteres, eles não são afetados por hidrólise aquosa. (A clivagem deste grupo requer aquecimento com HBr ou HI concentrado, Seção 11.12.) No entanto, o grupo metoxila em C1 é parte de uma ligação acetal e, desta forma, ele é lábil sob as condições de hidrólise aquosa. A hidrólise do derivado pentametilado da glicose fornece evidência de que o oxigênio em C5 era aquele envolvido na forma cíclica (hemiacetal), porque na forma acíclica do produto (que está em equilíbrio com o hemiacetal cíclico), ele é o oxigênio em C5 que não é metilado:

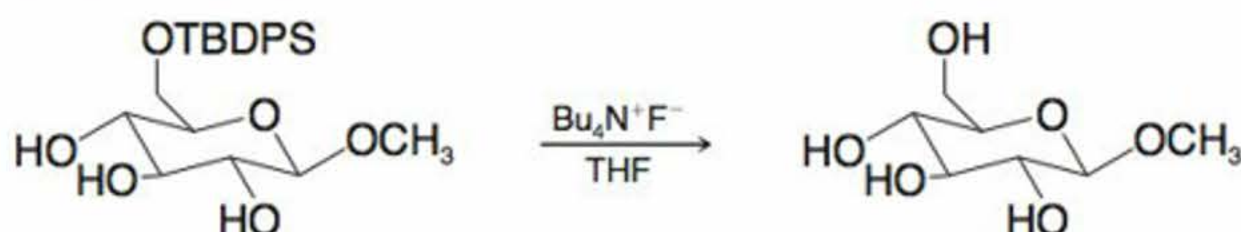


Éteres de silila, incluindo os éteres de *terc*-butildimetilsilila (TBDMS) (Seção 11.11E) e os éteres fenil substituídos também são usados como grupos de proteção na síntese de carboidratos. Os éteres *terc*-butildifenilsilila (TBDPS), mostram excelente regiosseletividade para hidroxilas primárias em açúcares, como aquela em C6 em uma hexopiranose. (Veremos a utilização de alguns grupos de éter de silila na Seção 22.13D.)

Formação Regiosseletiva do Éter TBDPS

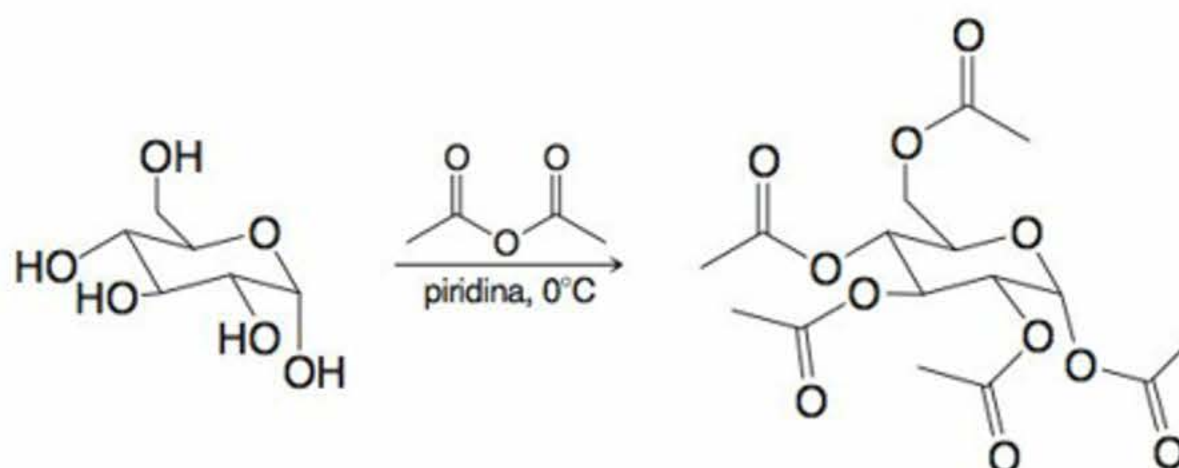


Clivagem do Éter TBDPS



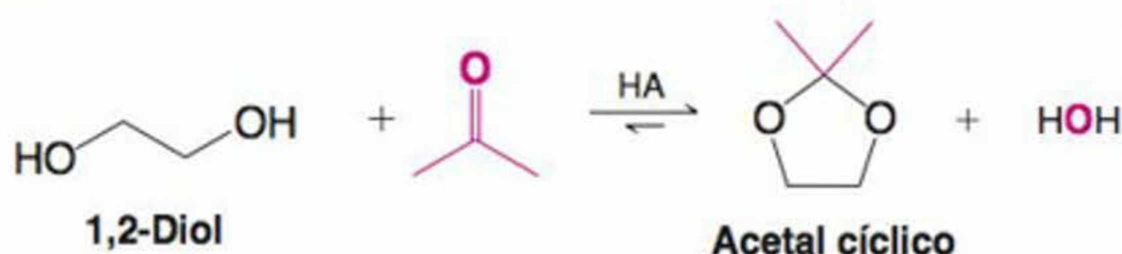
22.5D Conversão para Ésteres

O tratamento de um monossacarídeo com excesso de anidrido acético e uma base fraca (como piridina ou acetato de sódio) converte todos os grupos hidroxila, incluindo a hidroxila anomérica, em grupos éster. Se a reação é realizada em temperatura baixa (por exemplo, 0°C), a reação ocorre estereoespecificamente: o anômero α forma o α-acetato e o anômero β, o β-acetato. Ésteres acetato são grupos de proteção comuns para hidroxilas de carboidratos.

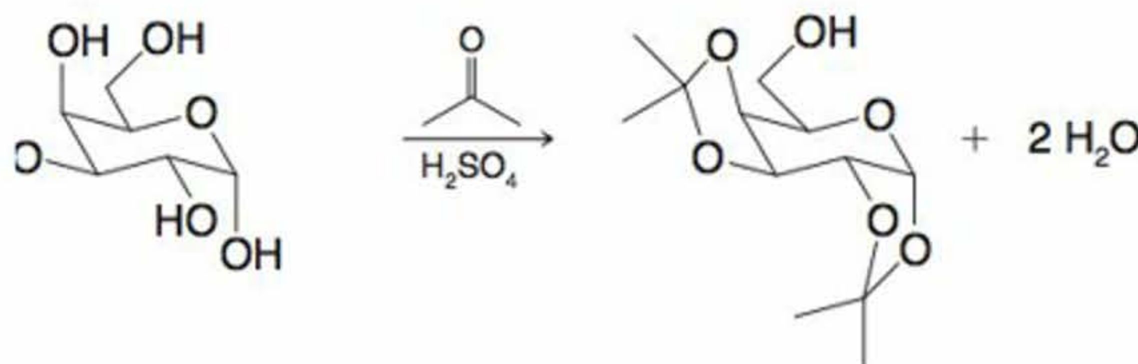


22.5E Conversão para Acetais Cíclicos

Na Seção 16.7B, foi visto que aldeídos e cetonas reagem com 1,2-dióis acíclicos, formando **acetais cíclicos**:



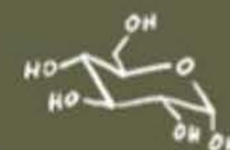
Se o 1,2-diol está ligado a um anel, como num monossacarídeo, **a formação de acetais cíclicos ocorre apenas quando os grupos hidroxila vicinais são *cis* entre si**. Por exemplo, α-D-galactopiranose reage com acetona da seguinte maneira:



Acetais cíclicos são geralmente usados para proteger grupos hidroxila vicinais *cis* de um açúcar, enquanto reações são realizadas em outras partes da molécula. Quando acetais cíclicos como estes são formados a partir de acetona, eles são chamados de **acetonídeos**.

22.6 *Reações de Oxidação de Monossacarídeos*

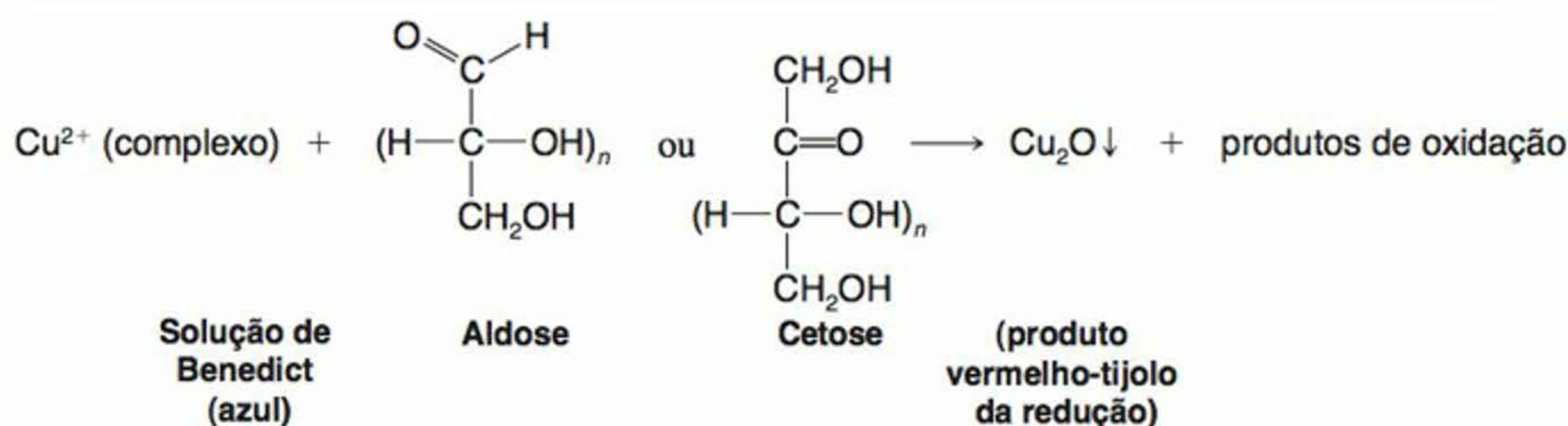
Diversos agentes oxidantes são usados para identificar grupos funcionais de carboidratos, na elucidação de suas estruturas e na síntese. Os mais importantes são (1) reagentes de Benedict ou Tollens, (2) água de bromo, (3) ácido nítrico e (4) ácido periódico. Cada um destes reagentes produz um efeito diferente e, geralmente, específico, na reação com um monossacarídeo. A seguir será visto o que são estes efeitos.



22.6A Reagentes de Benedict ou Tollens: Açúcares Redutores

Os reagentes de Benedict (uma solução alcalina contendo um íon complexo de citrato cúprico) e Tollens [$\overset{+}{Ag}(NH_3)_2\overset{-}{O}H$] são agentes oxidantes e, desta forma, fornecem resultados positivos com *aldoses* e *cetoses*. Os testes são positivos mesmo que as aldoses e cetoses existam, essencialmente, como hemiacetais cíclicos.

O teste do espelho de prata de Tollens foi estudado na Seção 16.12B. A solução de Benedict e a solução de Fehling (semelhante, mas que contém um íon complexo de tartarato cúprico) formam precipitados vermelho-tijolo de Cu_2O quando oxidam uma aldose. [Em soluções alcalinas, as cetoses são convertidas em aldoses (Seção 22.5A), que, então, são oxidadas pelos complexos cúpricos.] Uma vez que as soluções de citrato cúprico e tartarato cúprico são azuis, o aparecimento de um precipitado vermelho-tijolo é uma indicação vívida e inequívoca de um teste positivo.

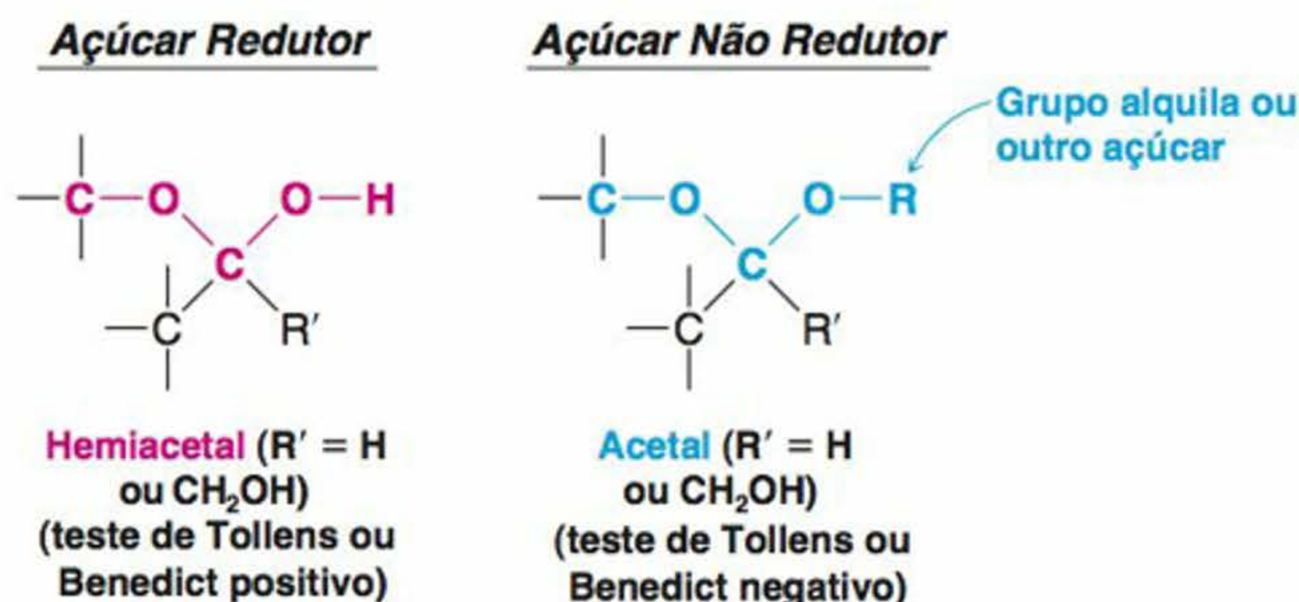


- Açúcares que dão resultados positivos com soluções de Tollens ou Benedict são conhecidos como **açúcares redutores** e todos os carboidratos que contêm um *grupo hemiacetal* dão resultados positivos.

Em solução aquosa, a forma hemiacetal cíclica dos açúcares existe em equilíbrio com concentrações relativamente pequenas, mas não insignificantes, de aldeídos ou α-hidroxicetonas acíclicas. Estes dois últimos sofrem oxidação, perturbando o equilíbrio para produzir mais aldeído ou α-hidroxicetona que, então, sofre oxidação até que um reagente termine.

- Carboidratos que contêm apenas grupos acetal não dão resultados positivos com soluções de Benedict ou Tollens, sendo chamados de **açúcares não redutores**.

Acetais não existem em equilíbrio com aldeídos ou α-hidroxicetonas nas soluções aquosas básicas dos reagentes de teste.



Problema de Revisão 22.6

Como distinguir entre α-D-glicopiranose (ou seja, D-glicose) e α-D-glicopiranosídeo de metila?

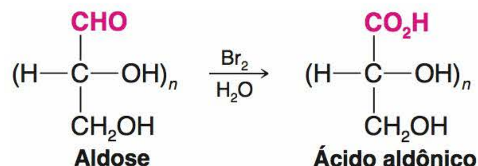
Embora os reagentes de Benedict e Tollens tenham alguma utilização como ferramentas de diagnóstico [a solução de Benedict pode ser usada em determinações quantitativas de açúcares redutores (relatados como glicose) no sangue e na urina], eles não são úteis como

reagentes preparativos em oxidações de carboidratos. Oxidações com ambos os reagentes ocorrem em solução alcalina e, *em soluções alcalinas, açúcares sofrem uma série complexa de reações que provocam isomerizações* (Seção 22.5A).

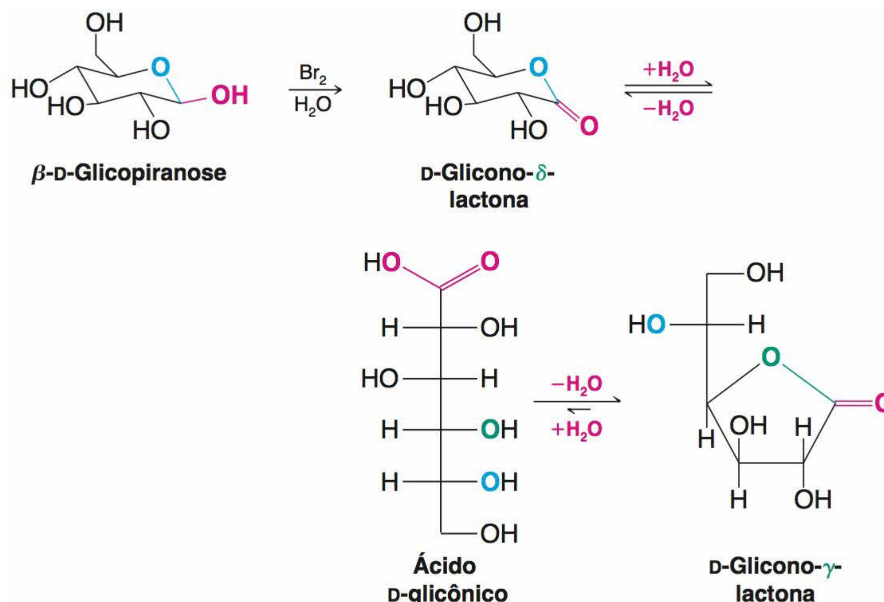
22.6B Água de Bromo: Síntese de Ácidos Aldônicos

Monossacarídeos não sofrem reações de isomerização e fragmentação em solução levemente ácida. Assim, um reagente oxidante útil para fins preparativos é água de bromo (Br_2/H_2O) (pH 6,0).

- Água de bromo é um reagente geral que oxida seletivamente o grupo —CHO para um grupo —CO_2H, convertendo, então, uma aldose para um **ácido aldônico**:

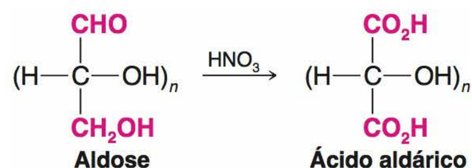


Experimentos com aldopiranoses indicam que o curso real da reação é um pouco mais complexo do que aquele mostrado anteriormente. A água de bromo oxida, especificamente, o anômero β e o produto inicial formado é uma *δ-aldonolactona*. Então, este composto pode sofrer hidrólise para um ácido aldônico que, por sua vez, pode sofrer um fechamento de anel subsequente, formando uma *γ-aldonolactona*:

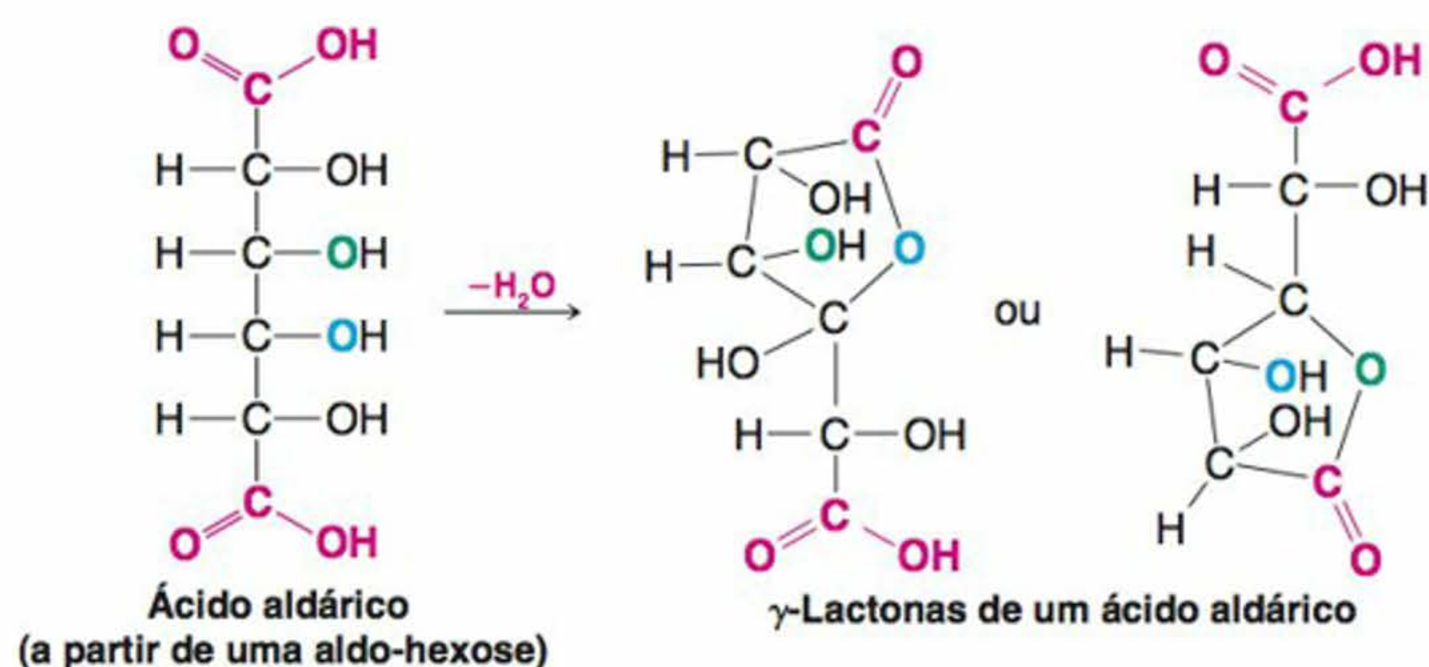


22.6C Oxidação com Ácido Nítrico: Ácidos Aldáricos

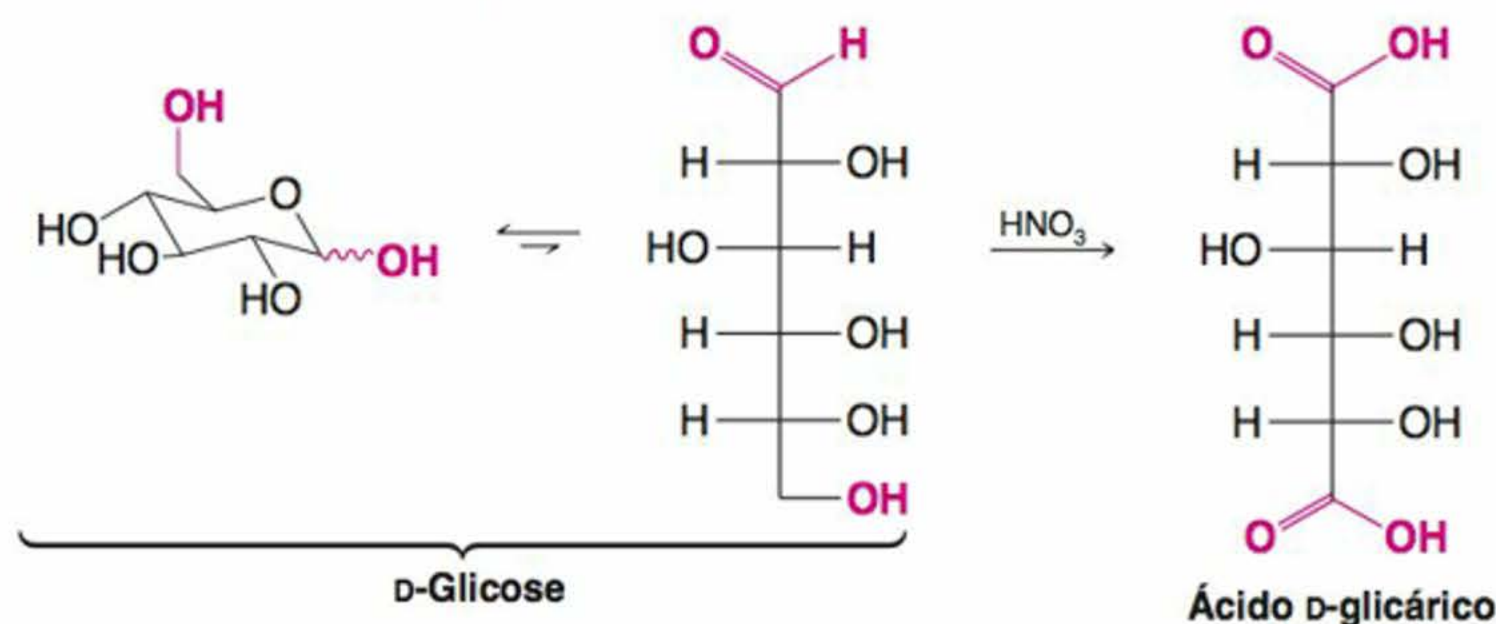
- Ácido nítrico diluído (um agente oxidante mais forte do que água de bromo) oxida o grupo —CHO e o grupo —CH_2OH terminal de uma aldose para grupos —CO_2H, formando ácidos dicarboxílicos conhecidos como **ácidos aldáricos**:



Não se sabe se uma lactona é um intermediário na oxidação de uma aldose a um ácido aldárico; no entanto, ácidos aldáricos formam facilmente γ- e δ-lactonas:

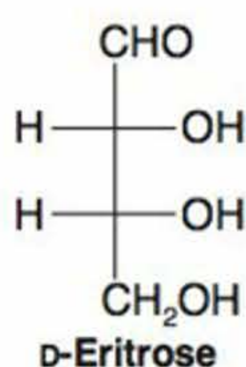


O ácido aldárico obtido de D-glicose é chamado de ácido D-glicárico:*



Problema de Revisão 22.7

(a) Seria esperado que o ácido D-glicárico fosse opticamente ativo?
(b) Escreva a estrutura (acíclica) do ácido aldárico (ácido manárico) que seria obtido por oxidação da D-manose com ácido nítrico.
(c) Seria esperado que o ácido manárico fosse opticamente ativo?
(d) Qual ácido aldárico seria obtido a partir da D-eritrose?



(e) Será que o ácido aldárico em (d) apresenta atividade óptica?
(f) D-Treose, um diastereoisômero da D-eritrose, produz um ácido aldárico opticamente ativo quando é submetida a uma oxidação com ácido nítrico. Escreva fórmulas de projeção de Fischer para a D-treose e o seu produto de oxidação com ácido nítrico.
(g) Quais são os nomes dos ácidos aldáricos obtidos a partir da D-eritrose e da D-treose?

Problema de Revisão 22.8

O ácido D-glicárico sofre lactonização, formando duas γ-lactonas diferentes. Quais são as estruturas dessas lactonas?

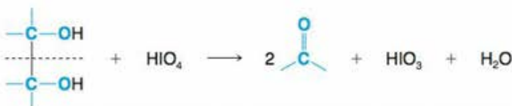
22.6D Oxidações com Periodato: Clivagem Oxidativa de Compostos Poli-hidroxilados

- Compostos que têm grupos hidroxila em átomos adjacentes sofrem clivagem oxidativa quando são tratados com solução aquosa de ácido periódico (HIO_4). A reação

*Termos mais antigos para ácido aldárico são ácido *glicárico* ou ácido *sacárico*.

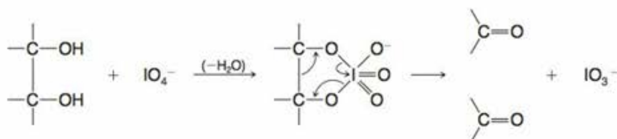
quebra ligações carbono–carbono, formando compostos carbonilados (aldeídos, cetonas ou ácidos).

A estequiometria da clivagem oxidativa com ácido periódico é



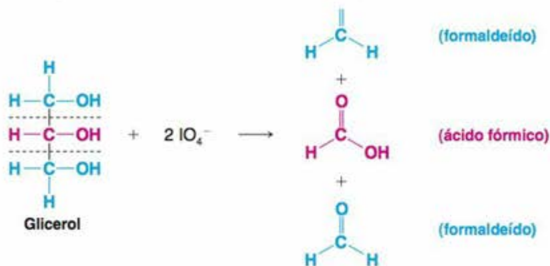
Visto que a reação ocorre, em geral, com rendimento quantitativo, informações valiosas podem ser obtidas pela medida do número de equivalentes molares de ácido periódico consumido na reação, assim como pela identificação dos produtos carbonilados.*

Acredita-se que oxidações com periodato ocorram via um intermediário cíclico:



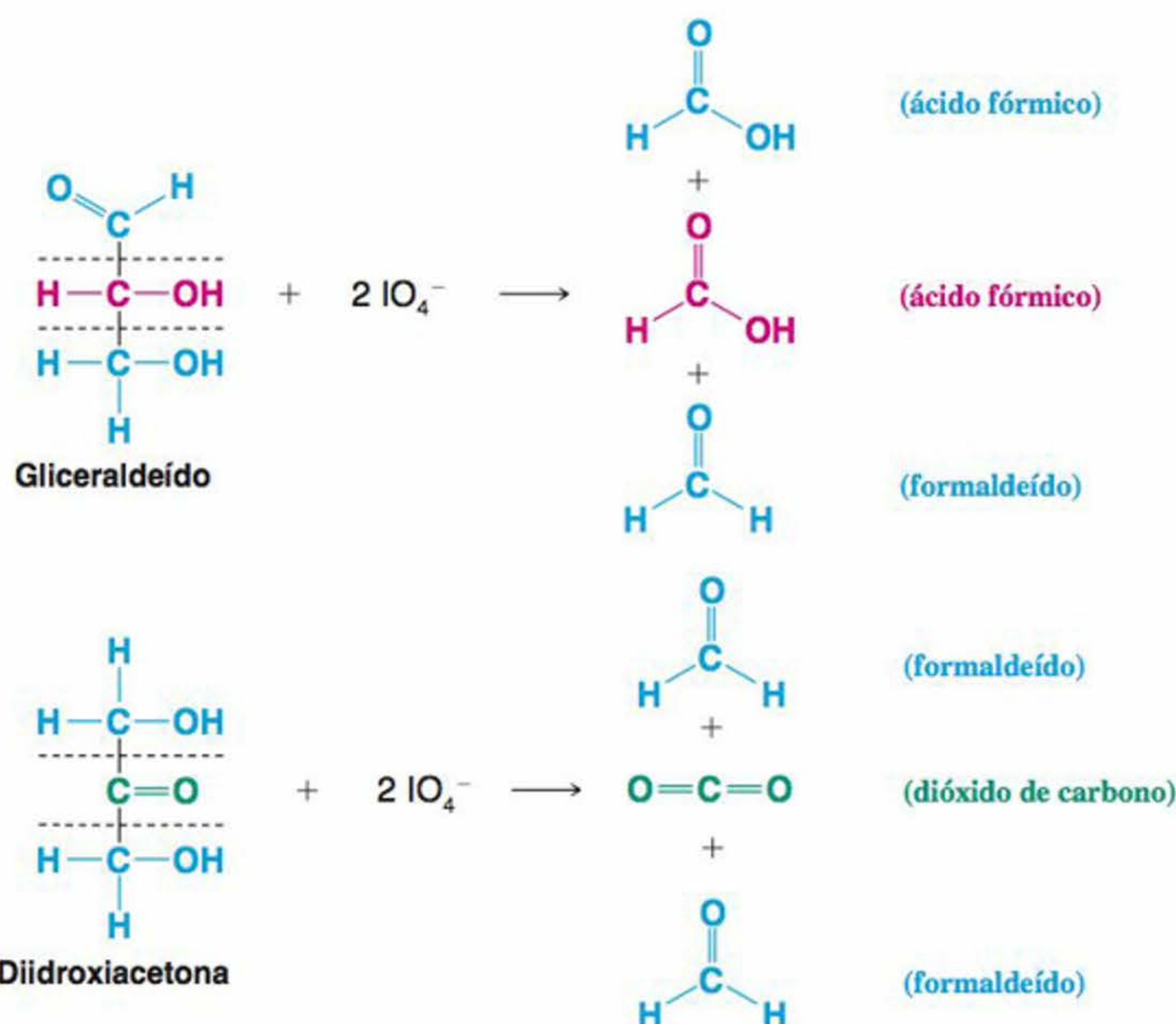
Antes de discutir o uso de ácido periódico na química de carboidratos, devemos ilustrar o curso da reação com vários exemplos simples. Observe nessas oxidações com periodato que, *para cada ligação C—C quebrada, uma ligação C—O é formada em cada carbono*.

1. Quando três ou mais grupos —CHOH são contíguos, os internos são obtidos como *ácido fórmico*. Por exemplo, a oxidação do glicerol com periodato fornece dois equivalentes molares de formaldeído e um equivalente molar de ácido fórmico:

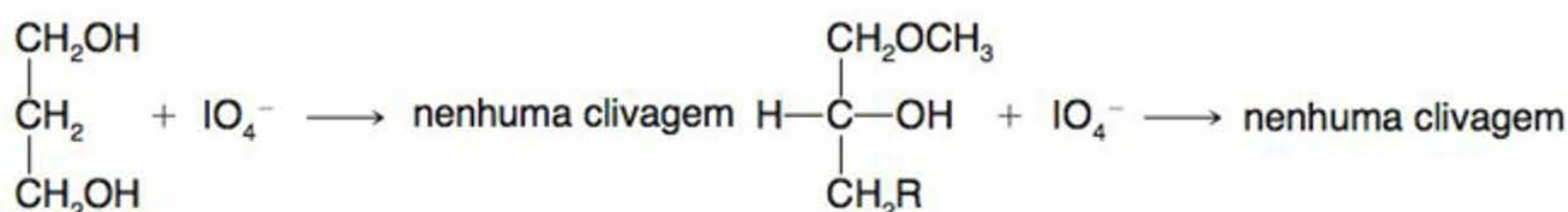


2. A clivagem oxidativa também ocorre quando um grupo —OH é adjacente ao grupo carbonila de um aldeído ou cetona (mas não ao de um ácido ou éster). O gliceraldeído forma dois equivalentes molares de ácido fórmico e um equivalente molar de formaldeído, enquanto a diidroxiacetona fornece dois equivalentes molares de formaldeído e um equivalente molar de dióxido de carbono:

*O reagente tetra-acetato de chumbo, $Pb(O_2CCH_3)_4$, produz reações de clivagem semelhantes àquelas realizadas com ácido periódico. Os dois reagentes são complementares; ácido periódico funciona bem em soluções aquosas e o tetra-acetato de chumbo fornece bons resultados em solventes orgânicos, mas é mais tóxico.



3. O ácido periódico não cliva compostos onde os grupos hidroxila estão intercalados por um grupo $—CH_2—$, nem aqueles onde um grupo hidroxila é adjacente a uma função éter ou acetal:



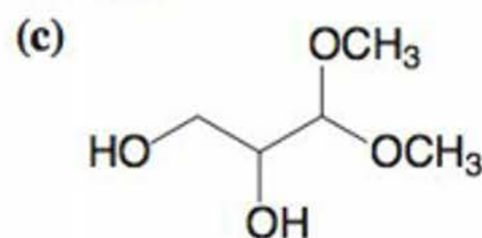
Problema de Revisão 22.9

Quais os produtos que devem ser formados quando cada um dos compostos vistos a seguir é tratado com uma quantidade apropriada de ácido periódico? Quantos equivalentes molares de HIO_4 devem ser consumidos em cada caso?

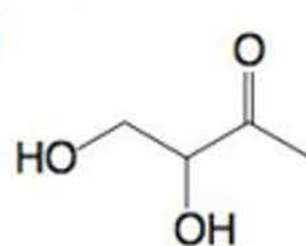
(a) 2,3-Butanodiol

(b) 1,2,3-Butanotriol

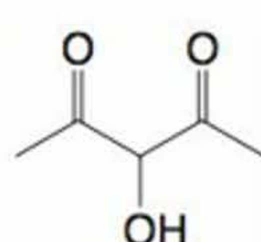
(c)



(d)

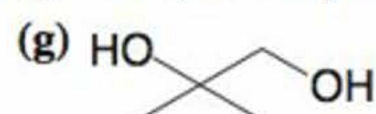


(e)



(f) *cis*-1,2-Ciclopentanodiol

(g)



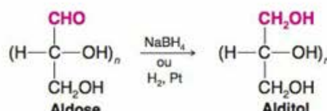
(h) D-Eritrose

Problema de Revisão 22.10

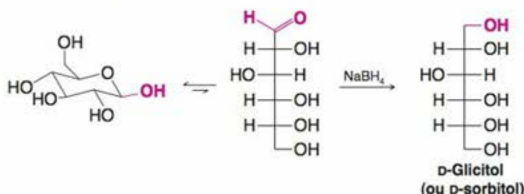
Mostre como o ácido periódico poderia ser usado para distinguir entre uma aldo-hexose e uma ceto-hexose. Quais produtos devem ser obtidos a partir de cada uma e quantos equivalentes molares de HIO_4 devem ser consumidos?

22.7 Redução de Monossacarídeos: Alditóis

- Aldoses (e cetoses) podem ser reduzidas com boroidreto de sódio a compostos chamados de **alditóis** (polióis acíclicos):



Redução de D-glicose, por exemplo, produz D-glicitol:

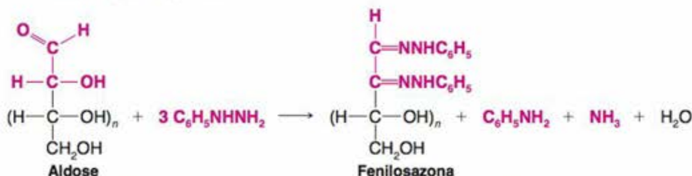


Problema de Revisão 22.11

(**a**) Seria esperado que D-glicitol fosse opticamente ativo? (**b**) Escreva fórmulas de projeção de Fischer para todas D-aldo-hexoses que formariam *alditóis opticamente inativos*.

22.8 Reações de Monossacarídeos com Fenil-hidrazina: Osazonas

O grupo aldeído de uma aldose reage com reagentes como hidroxilamina e fenil-hidrazina (Seção 16.8B). Com hidroxilamina, o produto é a oxima esperada. Entretanto, com fenilidrazina suficiente, três equivalentes molares de fenil-hidrazina são consumidos e um segundo grupo fenil-hidrazona é introduzido em C2. O produto é chamado *fenilosazona*. Fenilosazonas cristalizam facilmente (ao contrário de açúcares) e são derivados úteis na identificação de açúcares.

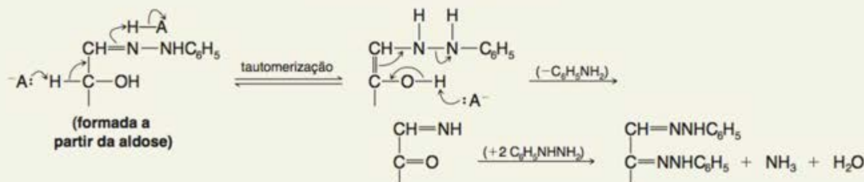


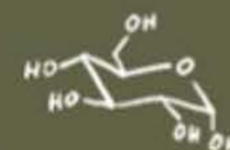
O mecanismo de formação de osazona provavelmente depende de uma série de reações onde o grupo imina >C=N— comporta-se como o grupo carbonila >C=O, fornecendo um enol numa versão nitrogenada.



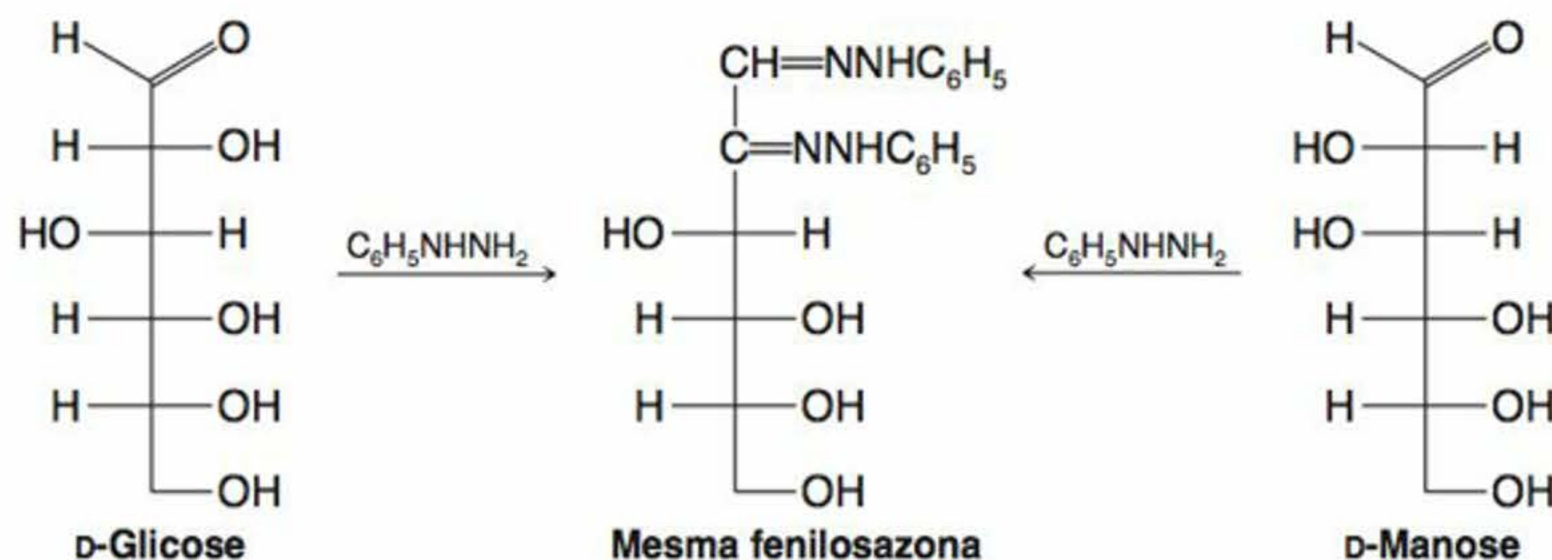
UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

Formação de Fenilosazona





A formação de **osazonas** resulta na perda do centro de quiralidade em C2, mas não afeta outros centros de quiralidade; D-glicose e D-manose, por exemplo, produzem a mesma fenilosazona:



Este experimento, feito pela primeira vez por Emil Fischer, estabeleceu que D-glicose e D-manose têm as mesmas configurações em C3, C4 e C5. Aldoses diastereoisoméricas que diferem na configuração de apenas um carbono (como D-glicose e D-manose) são chamadas de epímeros. Em geral, quaisquer pares de diastereoisômeros que diferem na configuração de apenas um centro de quiralidade tetraédrico podem ser chamados de **epímeros**.

Problema de Revisão 22.12

Apesar de a D-frutose não ser um epímero da D-glicose ou D-manose (D-frutose é uma ceto-hexose), todas as três fornecem a mesma fenilosazona. (**a**) Usando fórmulas de projeção de Fischer, escreva uma equação para a reação de frutose com fenil-hidrazina. (**b**) Qual informação este experimento fornece sobre a estereoquímica da D-frutose?

22.9 *Síntese e Degradação de Monossacarídeos*

22.9A Síntese de Kiliani–Fischer

Em 1885, Heinrich Kiliani (Freiburg, Alemanha) descobriu que uma aldose pode ser convertida em ácidos aldônicos (epímeros), com um carbono a mais, por adição de cianeto de hidrogênio seguida de hidrólise das cianoidrinas (epímeros). Posteriormente, Fischer estendeu este método, mostrando que as aldonolactonas obtidas a partir de ácidos aldônicos podem ser reduzidas a aldoses. Atualmente, este método de alongamento da cadeia de carbono de uma aldose é chamado de síntese de Kiliani–Fischer.

Podemos ilustrar a síntese de Kiliani–Fischer com a síntese de D-eritrose e D-treose (aldotetroses) a partir de D-gliceraldeído (uma aldotriose) na Fig. 22.6.

A adição de HCN ao gliceraldeído forma duas cianoidrinas que são epímeros, porque a reação gera um novo centro de quiralidade. Estes epímeros podem ser facilmente separados (visto que são diastereoisômeros) e cada cianoidrina pode ser convertida numa aldose por hidrólise, acidificação, lactonização e redução com Na—Hg em pH 3–5. Ao final, uma cianoidrina forma D-(−)-eritrose e a outra forma D-(−)-treose.

É possível ter certeza de que as aldotetroses obtidas nesta síntese de Kiliani–Fischer são ambas açúcares D porque o composto de partida é D-gliceraldeído e seu centro de quiralidade não é afetado pela síntese. Com base na síntese de Kiliani–Fischer, não é possível saber exatamente qual aldotetrose tem ambos os grupos —OH (em C2 e C3) à direita e qual tem o —OH superior (em C2) à esquerda na projeção de Fischer. Entretanto, se ambas as aldotetroses forem oxidadas para ácidos aldáricos, uma [D-(−)-eritrose] formará um produto *opticamente inativo* (*meso*), enquanto a outra [D-(−)-treose] formará um produto *opticamente ativo* (veja o Problema de Revisão 22.7).

Problema de Revisão 22.13

(**a**) Quais são as estruturas da L-(+)-treose e L-(+)-eritrose? (**b**) Qual aldotriose deveria ser usada para prepará-las numa síntese de Kiliani–Fischer?

Problema de Revisão 22.14

(**a**) Proponha uma síntese de Kiliani–Fischer de aldopentoses (epímeros), começando com D-(−)-eritrose (use projeções de Fischer). (**b**) As duas aldopentoses (epímeros) obtidas são:

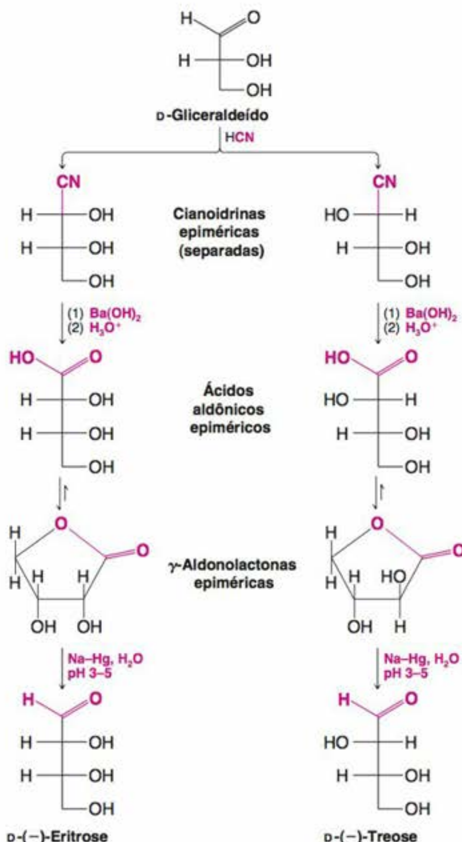


Figura 22.6 Uma síntese de Kiliani–Fischer de D-(−)-eritrose e D-(−)-treose a partir de D-gliceraldeído.

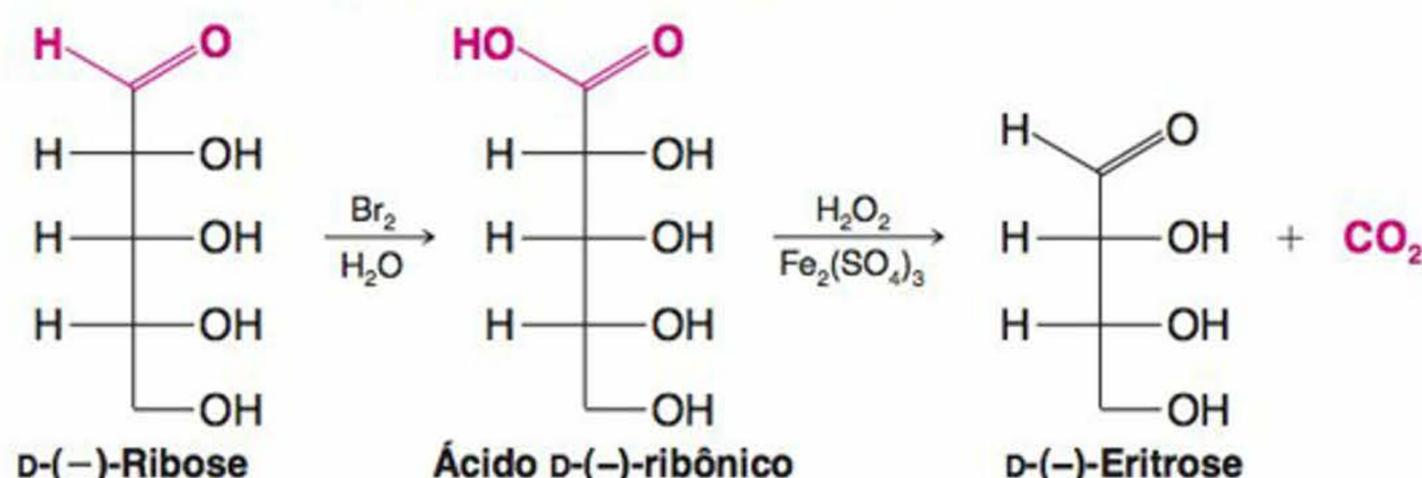
D-(−)-arabinose e D-(−)-ribose. Oxidação com ácido nítrico da D-(−)-ribose forma um ácido aldárico opticamente inativo, enquanto oxidação semelhante da D-(−)-arabinose forma um produto opticamente ativo. Com base apenas nestas informações, quais projeções de Fischer representam D-(−)-arabinose e D-(−)-ribose, respectivamente?

Problema de Revisão 22.15 D-(+)-Treose, numa síntese de Kiliani–Fischer, produz duas outras aldopentoses (epímeros): D-(+)-xilose e D-(−)-lixose. D-(+)-Xilose pode ser oxidada (com ácido nítrico) para um ácido aldárico opticamente inativo, enquanto oxidação semelhante da D-(−)-lixose forma um produto opticamente ativo. Quais são as estruturas da D-(+)-xilose e D-(−)-lixose?

Problema de Revisão 22.16 Existem oito aldopentoses. Nos Problemas de Revisão 22.14 e 22.15, quatro estruturas são obtidas. Quais são os nomes e estruturas das quatro restantes?

22.9B Degradação de Ruff

Assim como a síntese de Kiliani–Fischer pode ser usada para aumentar a cadeia de uma aldose em um átomo de carbono, a degradação de Ruff* pode ser usada para diminuir a cadeia em uma unidade também. A degradação de Ruff envolve (1) oxidação da aldose para um ácido aldônico, usando água de bromo, e (2) descarboxilação oxidativa do ácido aldônico para a aldose imediatamente inferior, usando peróxido de hidrogênio e sulfato férrico. D-(−)-Ribose, por exemplo, pode ser degradada para D-(−)-eritrose:



Problema de Revisão 22.17

A aldo-hexose D-(+)-galactose pode ser obtida por hidrólise da *lactose*, um dissacarídeo encontrado no leite. D-(+)-Galactose, ao ser tratada com ácido nítrico, forma um ácido aldárico opticamente inativo. A D-(+)-galactose, ao ser submetida à degradação de Ruff, forma D-(−)-lixose (veja o Problema de Revisão 22.15). Usando apenas estes dados, escreva a fórmula de projeção de Fischer para D-(+)-galactose.

22.10 Família D das Aldoses

A degradação de Ruff e a síntese de Kiliani–Fischer permitem classificar todas as aldoses em famílias ou "árvores de família" com base nas suas relações ao D- ou L-gliceraldeído. Uma árvore deste tipo é apresentada na Fig. 22.7, mostrando as estruturas das D-aldo-hexoses, **1–8**.

- Muitas, mas nem todas, aldoses naturais pertencem à família D, sendo a D-(+)-glicose, de longe, a mais comum.

A D-(+)-galactose pode ser obtida do açúcar do leite (lactose), mas a L-(−)-galactose ocorre em um polissacarídeo obtido do caracol de vinhedo, *Helix pomatia*. A L-(+)-arabinose é extensamente encontrada, mas a D-(−)-arabinose é rara, sendo encontrada apenas em determinadas bactérias e esponjas. Treose, lixose, gulose e alose não ocorrem naturalmente, mas uma ou ambas as formas (D ou L) de cada uma delas já foi sintetizada.

22.11 Prova de Fischer da Configuração da D-(+)-Glicose

Emil Fischer começou seu trabalho na estereoquímica da (+)-glicose, em 1888, apenas 12 anos após van't Hoff e Le Bel terem proposto a estrutura tetraédrica do carbono. Somente um pequeno conjunto de dados estava disponível para Fischer no início: apenas alguns monossacarídeos eram conhecidos, incluindo (+)-glicose, (+)-arabinose e (+)-manose. [A (+)-manose tinha acabado de ser sintetizada por Fischer.] Sabia-se que os açúcares (+)-glicose e (+)-manose eram aldo-hexoses e que (+)-arabinose era uma aldopentose.

Visto que uma aldo-hexose tem quatro centros de quiralidade, são possíveis 2^4 (ou seja, 16) estereoisômeros, *um dos quais é (+)-glicose*. Fischer decidiu, arbitrariamente, limitar sua atenção às oito estruturas com a configuração D mostradas na Fig. 22.7 (estruturas **1–8**). Fischer percebeu que não seria capaz de diferenciar entre os pares de enantiômeros, porque não havia métodos de determinação da configuração absoluta de compostos orgânicos. Somente após 1951, quando Bijvoet (Seção 5.15A) determinou a configuração absoluta do

*Desenvolvida por Otto Ruff, 1871–1939, um químico alemão.

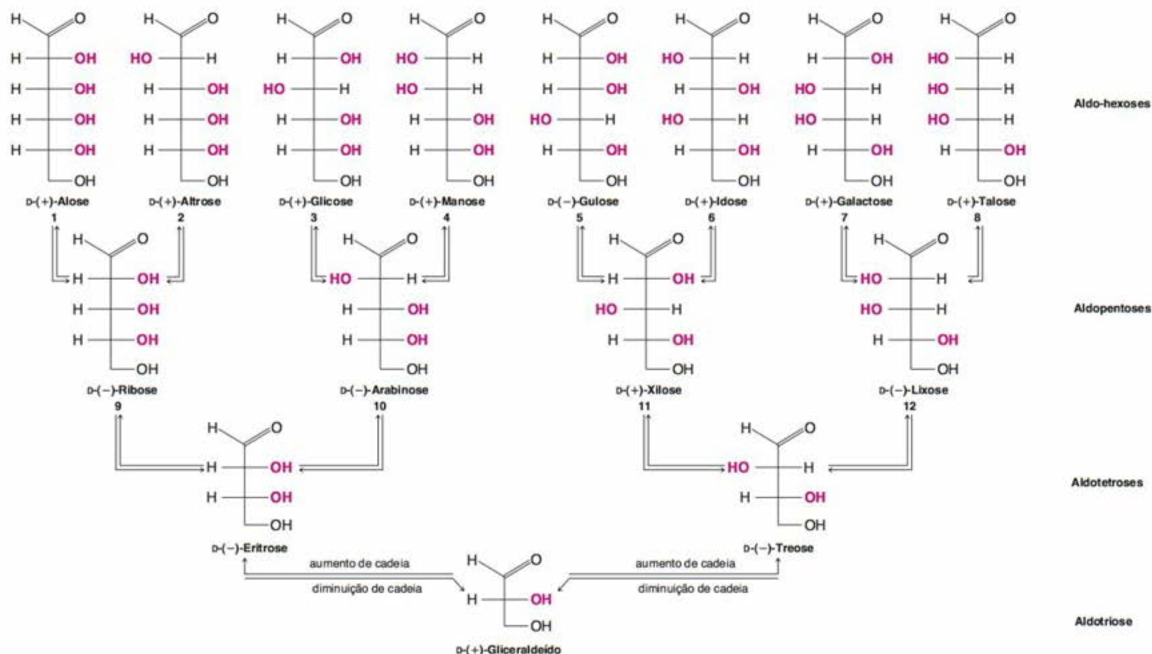


Figura 22.7 Família D das aldo-hexoses.* (De *Organic Chemistry* por Fieser, L.F. e Fieser, M. Copyright © 1956 de International Thompson.)

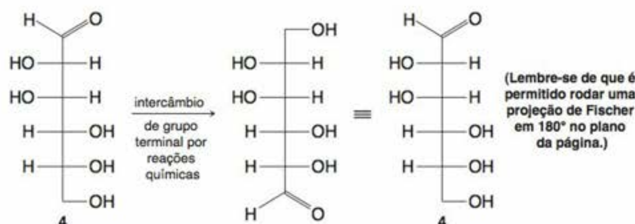
---

*Uma frase (em inglês) útil para memorizar as D-aldo-hexoses: "*All* (alose) *altruists* (altrose) *gladly* (glicose) *make* (manose) *gum* (gulose) *in* (idose) *gallon* (galactose) *tanks* (talose)." Escreva todos os nomes em uma linha e acima de cada um escreva CH_2OH. Em C5, escreva OH à direita para todos. Em C4, escreva OH à direita quatro vezes e, então, quatro vezes à esquerda; em C3, escreva OH duas vezes à direita, duas vezes à esquerda e repita; em C2, escreva OH à direita e à esquerda, alternadamente. (De Fieser, L.F.; Fieser, M., *Organic Chemistry*, Reinhold: Nova York, 1956; p. 359.)

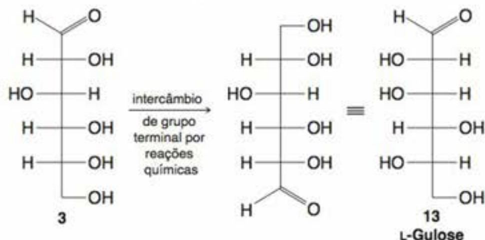
ácido L-(+)-tartárico [e, consequentemente, do D-(+)-gliceraldeído], que se descobriu que a atribuição arbitrária que Fischer fez para a (+)-glicose, como da família D, estava correta.

A atribuição de Fischer da estrutura **3** para (+)-glicose foi baseada no seguinte raciocínio:

1. Oxidação da (+)-glicose com ácido nítrico forma um ácido aldárico opticamente ativo. Isto elimina as estruturas **1** e **7** da consideração porque ambos os compostos produziriam ácidos aldáricos *meso*.
2. *Degradação da (+)-glicose forma (–)-arabinose e oxidação da (–)-arabinose com ácido nítrico forma um ácido aldárico opticamente ativo*. Isto significa que (–)-arabinose não pode ter configuração **9** ou **11** e deve ter estrutura **10** ou **12**. Isto também estabelece que (+)-glicose não pode ter configuração **2**, **5** ou **6**. Isto deixa as estruturas **3**, **4** e **8** como possibilidades para (+)-glicose.
3. Síntese de Kiliani–Fischer começando com (–)-arabinose forma (+)-glicose e (+)-manose; oxidação da (+)-manose com ácido nítrico forma um ácido aldárico opticamente ativo. Isto, juntamente com o fato de que (+)-glicose forma um ácido aldárico diferente, mas também opticamente ativo, estabelece **10** como a estrutura da (–)-arabinose e elimina **8** como uma possível estrutura para (+)-glicose. Caso a (–)-arabinose tivesse sido representada pela estrutura **12**, uma síntese de Kiliani–Fischer teria fornecido as duas aldo-hexoses, **7** e **8**, uma das quais (**7**) formaria um ácido aldárico opticamente inativo por oxidação com ácido nítrico.
4. Restam agora duas estruturas, **3** e **4**; uma representa (+)-glicose e uma representa (+)-manose. Fischer percebeu que (+)-glicose e (+)-manose eram epímeros (em C2), mas uma decisão de qual composto era representado por qual estrutura era mais difícil.
5. Fischer já havia desenvolvido um método eficiente para *intercambiar os dois grupos terminais* (aldeído e álcool primário) *de uma cadeia de aldose*. E, com lógica brilhante, Fischer percebeu que se (+)-glicose tivesse estrutura **4**, um intercâmbio dos grupos terminais *formaria a mesma aldo-hexose*:



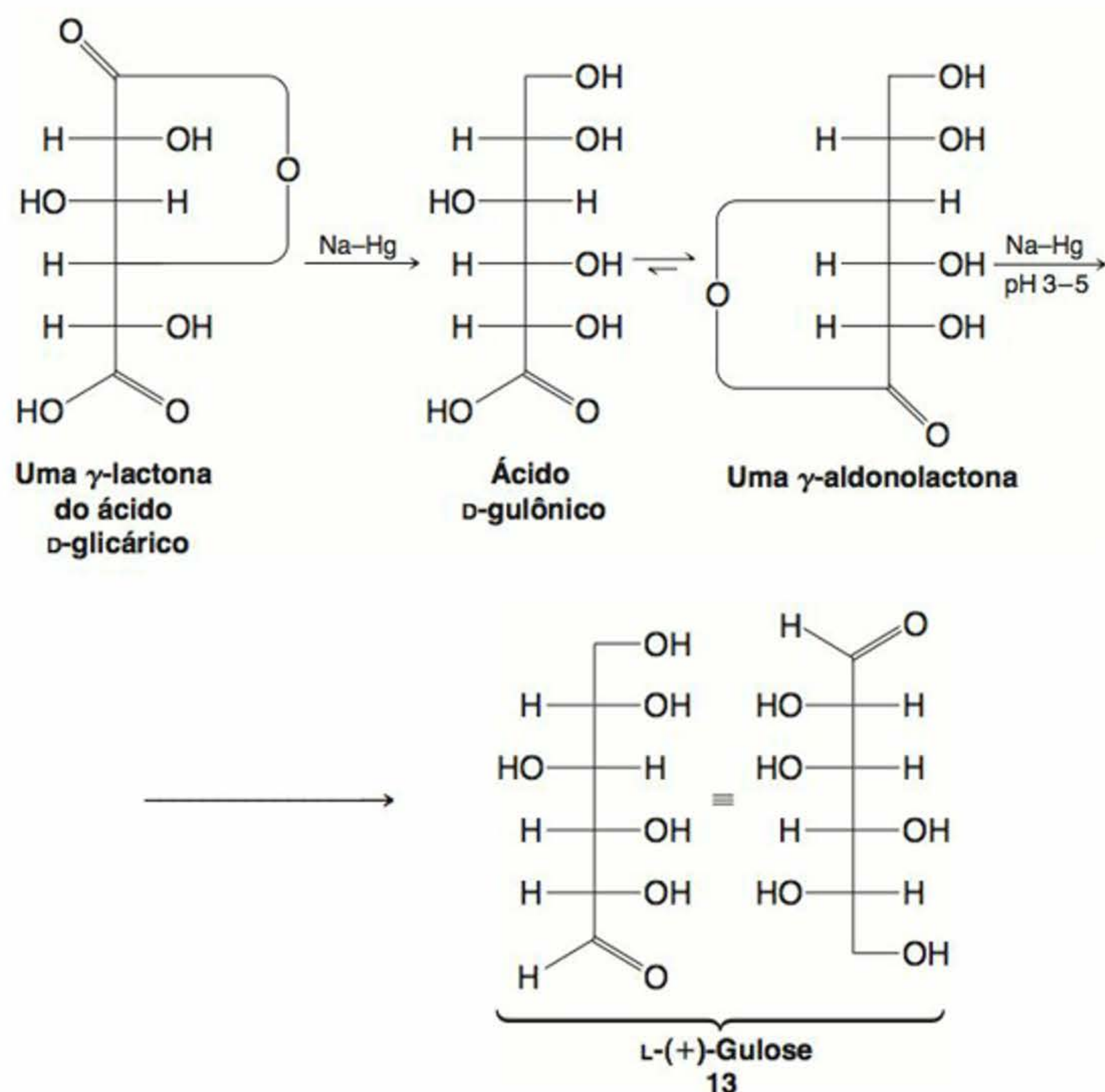
Por outro lado, se (+)-glicose tem estrutura **3**, *um intercâmbio de grupo terminal formaria uma aldo-hexose diferente*, **13**:



Esta aldo-hexose nova, se formada, seria um açúcar L e seria a imagem espelhada da D-gulose. Assim, seu nome seria L-gulose.

Fischer realizou o intercâmbio de grupo terminal, começando com (+)-glicose e *o produto foi a aldo-hexose nova* **13**. Este resultado provou que (+)-glicose tem estrutura **3**. E também estabeleceu **4** como a estrutura para (+)-manose, provando que L-(+)-gulose tem estrutura **13**.

O procedimento usado por Fischer para intercambiar os grupos terminais da cadeia da (+)-glicose começou com uma das γ-lactonas do ácido D-glicárico (veja o Problema de Revisão 22.8) e foi realizado da seguinte forma:



Observe nesta síntese que a segunda redução com Na—Hg é realizada em pH 3–5. Sob estas condições, redução da lactona forma um aldeído e não um álcool primário.

Problema de Revisão 22.18 Fischer, de fato, teve que submeter ambas as γ-lactonas do ácido glicárico (Problema de Revisão 22.8) ao procedimento anteriormente discutido. Qual o produto que a outra γ-lactona forma?

22.12 *Dissacarídeos*

22.12A Sacarose

O açúcar de mesa comum é um dissacarídeo chamado de *sacarose*. A sacarose é o dissacarídeo mais abundante existente, é encontrada em todos os vegetais fotossintéticos e é obtida comercialmente da cana-de-açúcar ou beterraba. A sacarose tem a estrutura mostrada na Fig. 22.8.

A estrutura da sacarose é baseada nas seguintes evidências:

1. Sacarose tem fórmula molecular $C_{12}H_{22}O_{11}$.
2. Hidrólise de 1 mol de sacarose, catalisada por ácido, forma 1 mol de D-glicose e 1 mol de D-frutose.



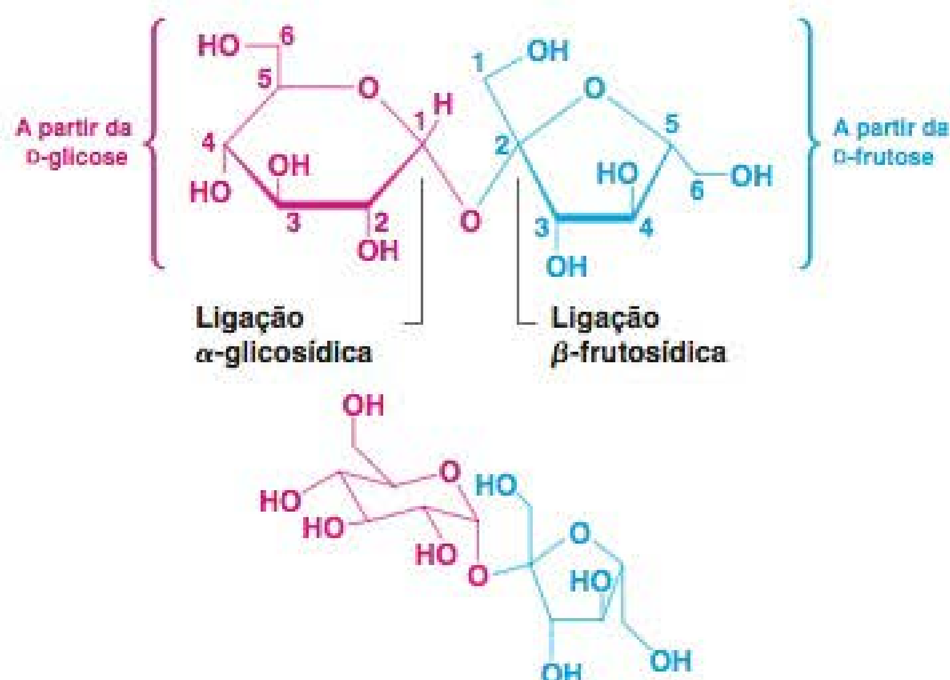
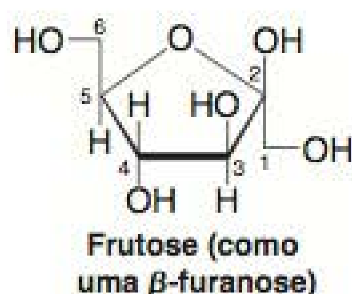


Figura 22.8 Duas representações da fórmula para (+)-sacarose (α-D-glicopiranosil-β-D-frutofuranosídeo).



3. Sacarose é um açúcar não redutor e apresenta resultados negativos com os reagentes de Benedict e Tollens. Sacarose não forma uma osazona e não sofre mutarrotação. Estes fatos significam que nenhuma das subunidades glicose e frutose da sacarose têm um grupo hemiacetal. Assim, as duas hexoses devem estar conectadas via uma ligação glicosídica, envolvendo os átomos C1 da glicose e C2 da frutose, porque somente desta maneira ambos os grupos carbonila estarão presentes como acetais (ou seja, como glicosídeos).
4. A estereoquímica das ligações glicosídicas pode ser inferida a partir de experimentos feitos com enzimas. Sacarose é hidrolisada por uma *α-glicosidase*, obtida a partir de leveduras, mas não por enzimas β-glicosidases. Esta hidrólise indica *uma configuração α na região glicosídica*. Sacarose também é hidrolisada pela *sacarase*, uma enzima conhecida por hidrolisar β-frutofuranosídeos, mas não α-frutofuranosídeos. Esta hidrólise indica *uma configuração β na região frutosídica*.
5. Metilação de sacarose forma um derivado octametilado que, por hidrólise, forma 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glicose e 1,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-frutose. As identidades destes dois produtos demonstram que a subunidade glicose é um *piranosídeo* e que a subunidade frutose é um *furanosídeo*.

   A estrutura da sacarose foi confirmada por análise de raios X e por uma síntese inequívoca.

22.12B Maltose

Quando amido (Seção 22.13A) é hidrolisado pela enzima *diastase*, um produto é um dissacarídeo conhecido como *maltose* (Fig. 22.9). A estrutura da maltose foi deduzida com base nas seguintes evidências:

1. Hidrólise de 1 mol de maltose, catalisada por ácido, forma 2 mol de D-(+)-glicose.
2. Diferentemente de sacarose, *maltose é um açúcar redutor* e apresenta resultados positivos com os reagentes de Fehling, Benedict e Tollens. Maltose também reage com fenil-hidrazina para formar uma monofenilosazona (ou seja, há incorporação de duas moléculas de fenil-hidrazina).
3. Maltose existe em duas formas anoméricas: α-(+)-maltose ($[\alpha]_D^{25}$ = +168) e β-(+)-maltose($[\alpha]_D^{25}$ = +112). Os anômeros da maltose sofrem mutarrotação, formando uma mistura em equilíbrio ($[\alpha]_D^{25}$ = +136).

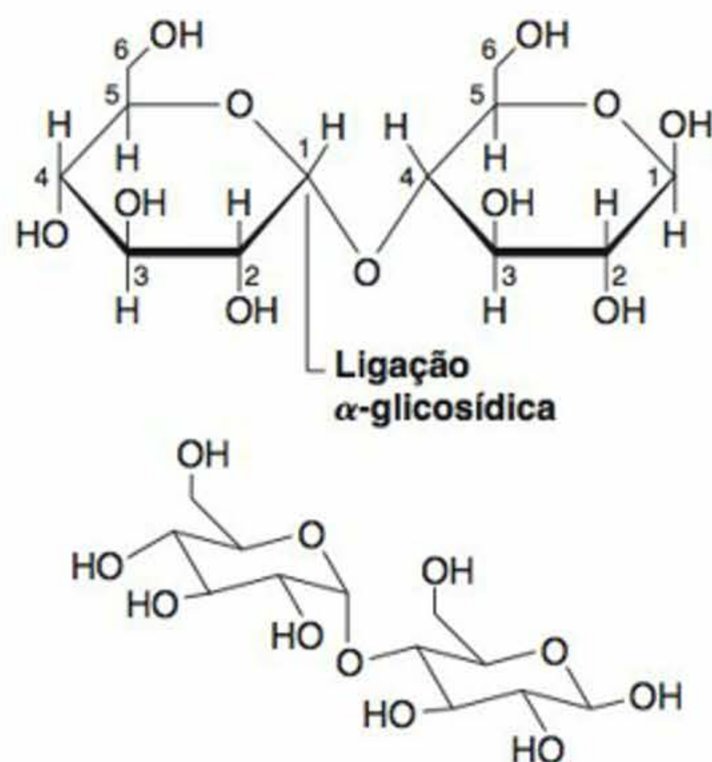


Figura 22.9 Duas representações da estrutura do anômero β da (+)-maltose, 4-*O*-(α-D-glicopiranosil)-β-D-glicopiranose.

As evidências 2 e 3 demonstram que um dos resíduos de glicose da maltose está presente numa forma hemiacetal; o outro, consequentemente, deve estar presente como um glicosídeo. A configuração desta ligação glicosídica pode ser inferida como α, porque a maltose é hidrolisada por enzimas α-glicosidases, mas não por enzimas β-glicosidases.

4. Maltose reage com água de bromo para formar um ácido monocarboxílico, o ácido maltônico (Fig. 22.10*a*). Este fato também é consistente com a presença de apenas um grupo hemiacetal.

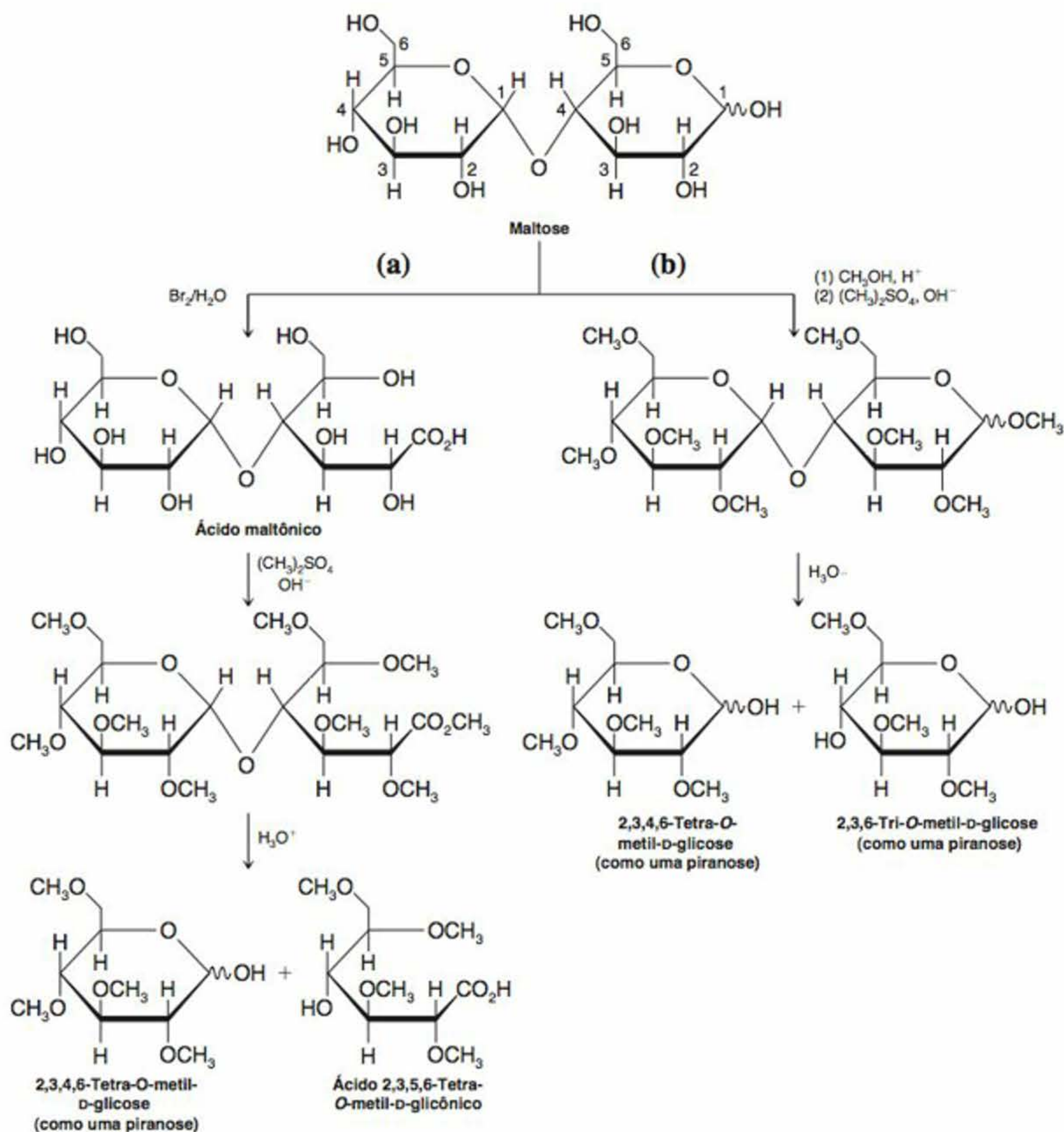


Figura 22.10 *(a)* Oxidação da maltose para ácido maltônico seguida por metilação e hidrólise. *(b)* Metilação e subsequente hidrólise da própria maltose.

5. Metilação do ácido maltônico e posterior hidrólise (Fig. 22.10*a*) forma 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glicose e ácido 2,3,5,6-tetra-*O*-metil-D-glicônico. No primeiro produto, a presença de um —OH livre em C5 (na forma acíclica) indica que a subunidade glicose não redutora está presente como um piranosídeo. No segundo produto, a presença de um —OH livre em C4 indica que esta posição estava envolvida numa ligação glicosídica com a glicose não redutora. Apenas o tamanho do anel da glicose redutora precisa ser determinado.
6. Metilação da própria maltose e posterior hidrólise (Fig. 22.10*b*) forma 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glicose e 2,3,6-tri-*O*-metil-D-glicose. O grupo —OH livre em C5, no último produto (na forma acíclica), indica que ele estava envolvido no anel oxigenado e que a glicose redutora está presente como uma *piranose*.

2.12C Celobiose

Hidrólise parcial da celulose (Seção 22.13C) forma o dissacarídeo celobiose ($C_{12}H_{22}O_{11}$) (Fig. 22.11). A celobiose lembra a maltose em todos os aspectos, exceto um: a configuração da sua ligação glicosídica.

Celobiose, como maltose, é um açúcar redutor que, ao sofrer hidrólise catalisada por ácido, forma dois equivalentes molares de D-glicose. Celobiose também sofre mutarrotação e forma uma monofenilosazona. Estudos de metilação mostram que a ligação glicosídica envolve C1 de uma unidade de glicose e C4 da outra e que ambos os anéis são de seis membros. No entanto, diferentemente da maltose, a celobiose é hidrolisada por *β-glicosidases*, mas não por *α*-glicosidases: isto indica que a ligação glicosídica na celobiose é *β* (Fig. 22.11).

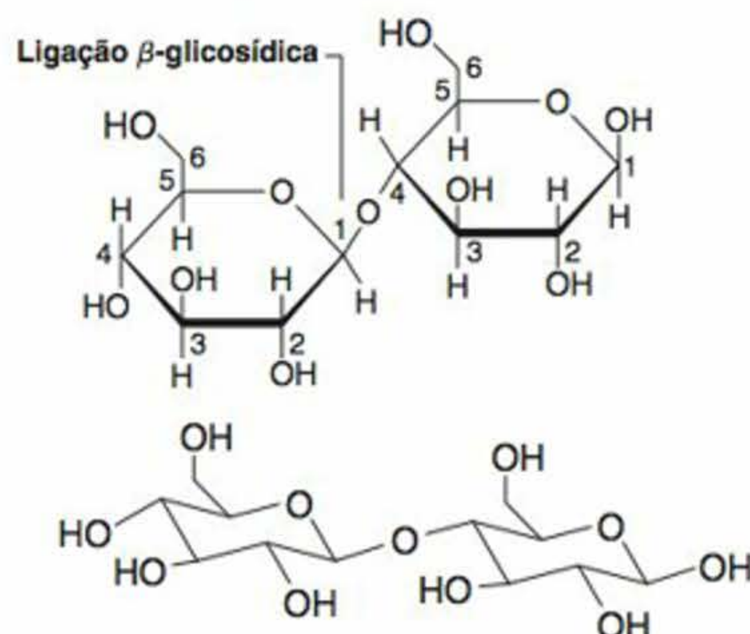
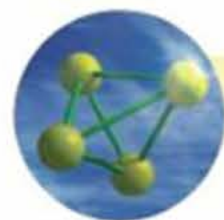


Figura 22.11 Duas representações do anômero *β* da celobiose, 4-*O*-(*β*-D-glicopiranosil)-*β*-D-glicopiranose.



A QUÍMICA DE ...

Edulcorantes Artificiais (Como São Doces)

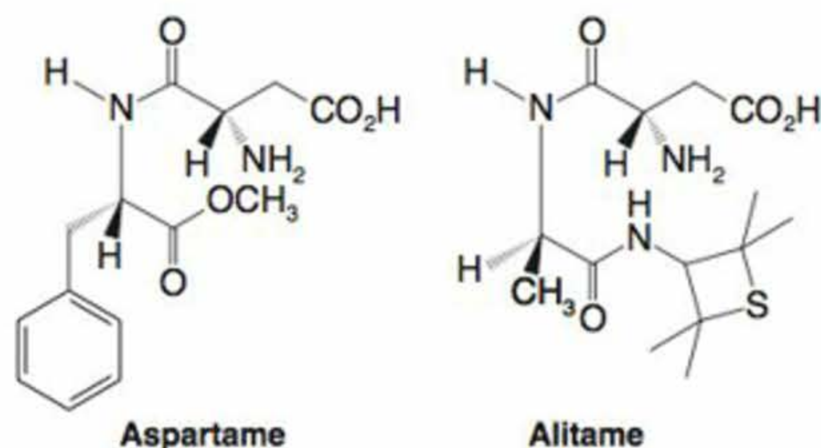
Sacarose (açúcar de mesa) e frutose são os edulcorantes naturais mais comuns. No entanto, todos sabem que eles aumentam a nossa ingestão de calorias e promovem a cárie dentária. Assim, muitas pessoas consideram os edulcorantes artificiais como uma alternativa atraente aos edulcorantes naturais calóricos.



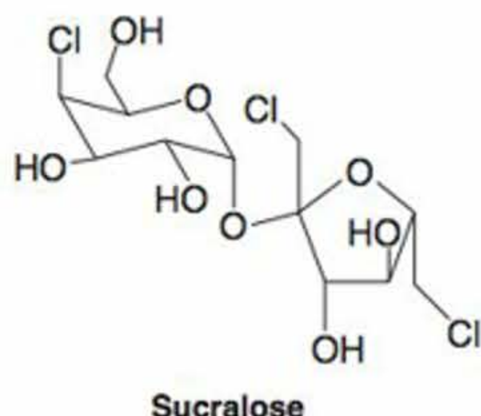
Alguns produtos que contêm o edulcorante artificial aspartame.

Possivelmente, o edulcorante artificial de maior sucesso e mais largamente utilizado seja o aspartame, o éster de metila de um dipeptídeo formado a partir de fenilalanina e ácido aspártico (Seção 24.3D). O aspartame é cerca de 100 vezes mais doce que a sacarose. No entanto, ele sofre hidrólise lenta em solução, o que limita sua vida de prateleira em produtos como refrigerantes. Ele também não pode ser usado para cozinhar e assar, porque ele se decompõe com o calor. Além disso, pessoas com uma condição genética conhecida como fenilcetonúria não podem ingerir aspartame, pois a metabolização do aspartame provoca um acúmulo de ácido fenilpirúvico. Este acúmulo de ácido fenilpirúvico é prejudicial, especialmente em crianças. Alitame, por outro lado, é

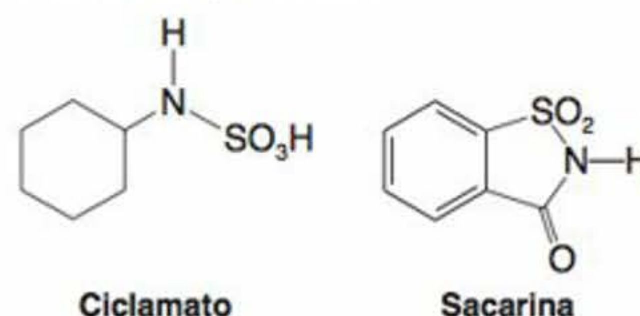
um composto relacionado ao aspartame, mas com propriedades melhores. É mais estável que o aspartame e cerca de 2000 vezes mais doce que a sacarose.



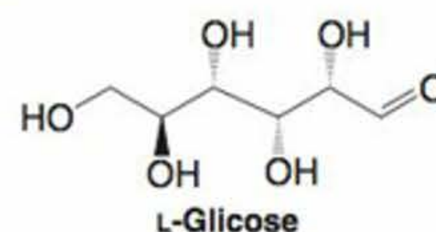
Sucralose, outro edulcorante artificial, é um derivado triclorado da sacarose. Assim como o aspartame, a sucralose também é aprovada para uso pela agência governamental norte-americana que controla alimentos e medicamentos (*U.S. Food and Drug Administration,* FDA). Sucralose é 600 vezes mais doce que a sacarose e possui muitas propriedades desejáveis num edulcorante artificial. Sucralose parece e tem gosto de açúcar, é estável em temperaturas usadas para cozinhar e assar, além disso, não provoca cárie dentária ou fornece calorias.



Ciclamato e sacarina, usados como sais de sódio ou cálcio, foram edulcorantes populares durante certo tempo. Uma formulação comum, contendo uma mistura 10:1 de ciclamato e sacarina, mostrou ser mais doce que qualquer um dos compostos individualmente. No entanto, testes mostraram que esta mistura produzia tumores em animais e, subsequentemente, foi proibida pela FDA. Entretanto, certas exceções na regulamentação permitem o uso continuado de sacarina em alguns produtos.



Muitos outros compostos têm potencial como edulcorantes artificiais. Por exemplo, açúcares L também são doces e provavelmente forneceriam zero ou teores muito baixos de caloria, porque as enzimas humanas evoluíram para metabolizar seletivamente os seus enantiômeros, os açúcares D. Apesar de as fontes de açúcares L serem raras na natureza, todas as oito L-hexoses foram sintetizadas por S. Masamune e K.B. Sharpless, usando a epoxidação assimétrica de Sharpless (Seções 11.13 e 22.11) e outros métodos sintéticos enantiosseletivos.



Grande parte da pesquisa sobre edulcorantes envolve a investigação da estrutura dos sítios receptores dos edulcorantes. Um modelo proposto para um receptor de edulcorantes incorpora oito subsítios de interação, envolvendo interações por ligação de hidrogênio e forças de van der Waals. O ácido sucrônico é um composto sintético planejado a partir deste modelo. É relatado que o ácido sucrônico é 200 mil vezes mais doce que a sacarose.



22.12D Lactose

Lactose (Fig. 22.12) é um dissacarídeo presente no leite humano, no leite de vaca e de quase todos os outros mamíferos. Lactose é um açúcar redutor que sofre hidrólise, formando D-glicose e D-galactose; a ligação glicosídica é β.

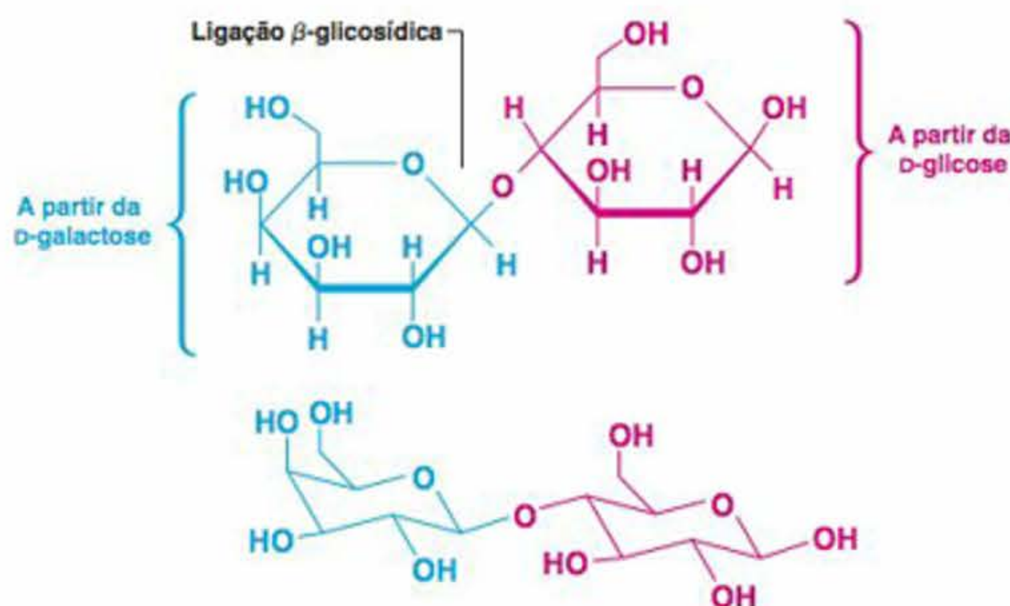


Figura 22.12 Duas representações do anômero β da lactose, 4-O-(β-D-galactopiranosil)-β-D-glicopiranose.

22.13 Polissacarídeos

- **Polissacarídeos**, também conhecidos como **glicanos**, consistem em monossacarídeos unidos por ligações glicosídicas.

Polissacarídeos que são polímeros de apenas um tipo de monossacarídeo são chamados de **homopolissacarídeos**; aqueles constituídos por mais de um tipo de monossacarídeo são chamados de **heteropolissacarídeos**. Homopolissacarídeos também são classificados de acordo com o tipo de monossacarídeo. Um homopolissacarídeo consistindo em monômeros de glicose é chamado de **glicano**; um consistindo em unidades de galactose é um **galactano**, e assim por diante.

Três importantes homopolissacarídeos de glicose (ou seja, glicanos) são: amido, glicogênio e celulose.

- Amido é a principal reserva alimentar das plantas; glicogênio funciona como reserva de carboidratos para os animais; e celulose tem papel estrutural nas plantas.

Ao estudar as estruturas destes três polissacarídeos, será possível entender como cada um é especialmente adequado para sua função.

22.13A Amido

Amido ocorre como grânulos microscópicos em raízes, tubérculos e sementes de plantas. Milho, batata, trigo e arroz são fontes comerciais importantes de amido. Aquecimento de amido com água faz com que os grânulos de amido inchem e produzam uma suspensão coloidal da qual podem ser isolados dois componentes principais. Um dos componentes é chamado de *amilose* e o outro, *amilopectina*. A maioria dos amidos produz 10–20% de amilose e 80–90% de amilopectina.

- Amilose consiste tipicamente em mais de 1000 unidades de D-glicopiranosídeo *conectadas por ligações* α entre C1 de uma unidade e C4 da unidade seguinte (Fig. 22.13).



Figura 22.13 Estrutura parcial da amilose, um polímero não ramificado de D-glicose conectado por ligações glicosídicas (1 → 4).

Assim, considerando o tamanho do anel das unidades de glicose e a configuração das ligações glicosídicas, a amilose se assemelha à maltose.

Cadeias de unidades de D-glicose com ligações α-glicosídicas, como na amilose, tendem a assumir um arranjo helicoidal (Fig. 22.14). Este arranjo resulta numa forma compacta da molécula de amilose, considerando que esta molécula tem massa molecular relativamente grande (150.000 a 600.000).

- Amilopectina tem uma estrutura semelhante àquela da amilose [ou seja, ligações α(1 → 4)], exceto que as cadeias são ramificadas na amilopectina. Ramificações ocorrem entre C6 de uma unidade de glicose e C1 de outra e ocorrem em intervalos de 20 a 25 unidades de glicose (Fig. 22.15).

Medidas físicas indicam que amilopectina tem uma massa molecular de 1–6 milhões; assim, amilopectina consiste em centenas de cadeias interconectadas, cada uma contendo de 20 a 25 unidades de glicose.

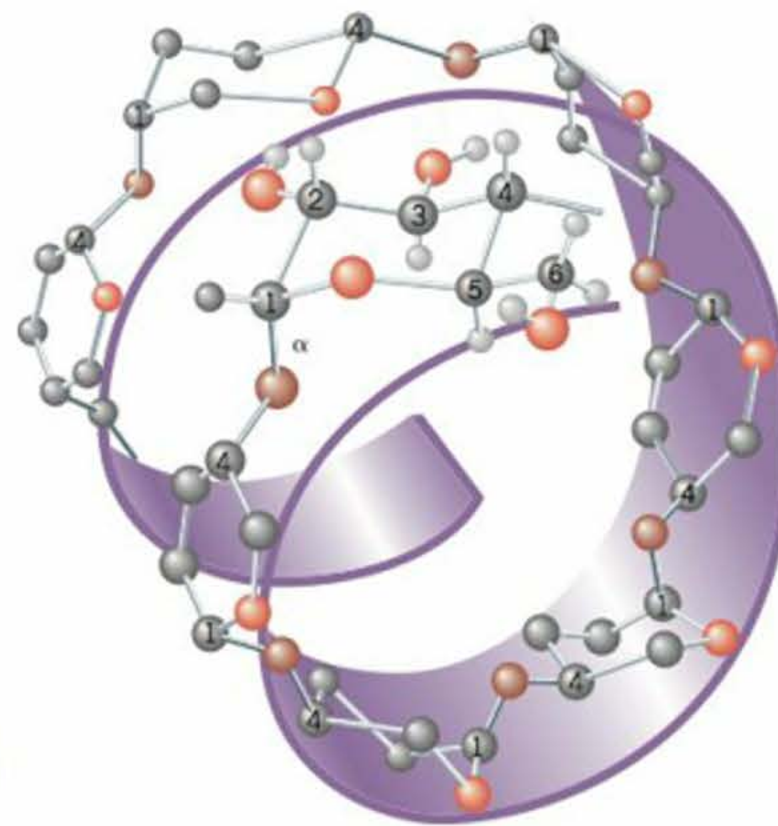


Figura 22.14 Amilose. As ligações $\alpha(1 \rightarrow 4)$ fazem com que a amilose assuma a forma de uma hélice com giro para a esquerda. (Ilustração, Irving Geis. Direitos autorais, Howard Hughes Medical Institute. Não reproduzir sem permissão.)

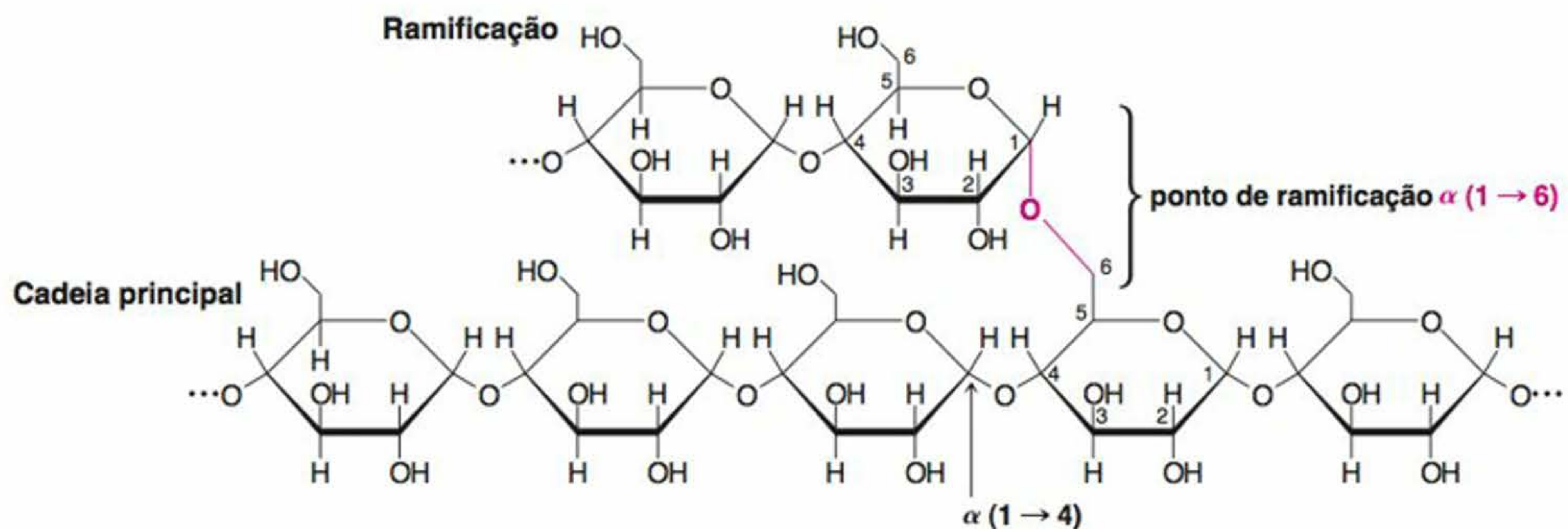


Figura 22.15 Estrutura parcial da amilopectina.

22.13B Glicogênio

- Glicogênio tem uma estrutura muito parecida àquela da amilopectina; no entanto, no glicogênio, o grau de ramificação das cadeias é muito maior.

Metilação e hidrólise de glicogênio indicam que existe um grupo terminal para cada 10 a 12 unidades de glicose e ramificações podem ocorrer a cada 6 unidades. Glicogênio tem uma massa molecular muito alta. Estudos de glicogênios isolados sob condições que minimizam a probabilidade de hidrólise indicam massas moleculares tão altas quanto 100 milhões.

O tamanho e a estrutura do glicogênio são perfeitamente adequados a sua função como uma reserva de carboidratos para os animais. Primeiro, seu tamanho o torna muito grande para se difundir através das membranas celulares, permanecendo, assim, dentro da célula, onde ele é necessário como uma fonte de energia. Segundo, como o glicogênio incorpora dezenas de milhares de unidades de glicose em uma única molécula, isto resolve um problema osmótico importante para a célula. Caso tantas unidades de glicose estivessem presentes na célula como moléculas individuais, a pressão osmótica dentro da célula seria enorme, tão grande que a membrana celular quase que certamente seria rompida.* Final-

*O fenômeno da pressão osmótica ocorre quando duas soluções de concentrações diferentes estão separadas por uma membrana que permite a penetração (por osmose) do solvente, mas não do soluto. A pressão osmótica (π) em um lado da membrana está relacionada ao número de mols de partículas do soluto (n), ao volume da solução (V) e à constante dos gases vezes a temperatura absoluta (RT): $\pi V = nRT$.

mente, a concentração de inúmeras unidades de glicose dentro de uma estrutura grande e muito ramificada simplifica dois problemas logísticos da célula: o de ter uma fonte imediata de glicose quando as concentrações de glicose celular estão baixas e de ser capaz de estocar glicose rapidamente quando as concentrações de glicose celular estão altas. Existem enzimas dentro da célula que catalisam reações em que unidades de glicose são separadas do (ou ligadas ao) glicogênio. Estas enzimas atuam em grupos terminais por hidrólise (ou formação) de ligações glicosídicas $\alpha(1 \rightarrow 4)$. Como o glicogênio é altamente ramificado, existem inúmeros grupos terminais disponíveis para a atuação destas enzimas. Ao mesmo tempo, a concentração total de glicogênio (em mol/L) é muito baixa, devido a sua enorme massa molecular.

Amilopectina, presumivelmente, exerce uma função semelhante nas plantas. No entanto, o fato de a amilopectina ser muito menos ramificada do que o glicogênio não é uma desvantagem crítica. As plantas têm uma taxa metabólica muito mais baixa do que os animais e, as plantas, naturalmente, não têm demandas súbitas de energia.

Animais armazenam energia na forma de gorduras (triacilgliceróis), bem como glicogênio. Como as gorduras estão em estado mais reduzido, elas são capazes de fornecer muito mais energia. Por exemplo, o metabolismo de um ácido graxo típico libera mais do que o dobro de energia por carbono do que glicose ou glicogênio. Por que, então, teriam evoluído dois depósitos de energia diferentes? Glicose (a partir de glicogênio) está prontamente disponível e é muito solúvel em água.* Consequentemente, a glicose difunde-se rapidamente através do meio aquoso da célula e serve como uma fonte ideal de “energia pronta”. Em contraste, ácidos graxos de cadeia longa são praticamente insolúveis em água e sua concentração dentro da célula nunca poderia ser muito alta. Assim, eles não seriam uma boa fonte de energia para a célula em caso de uma demanda súbita de energia. Por outro lado, os ácidos graxos (como triacilgliceróis), devido a sua riqueza calórica, são um excelente repositório de energia para o armazenamento de energia de longo prazo.

22.13C Celulose

Ao examinar a estrutura da celulose, descobre-se outro exemplo de um polissacarídeo em que as unidades de glicose monoméricas estão arranjadas de modo adaptado a sua função.

- Celulose contém unidades de D-glicopiranosídeo unidas de modo $(1 \rightarrow 4)$ em cadeias muito longas e sem ramificações. Entretanto, diferentemente do amido e glicogênio, estas uniões na celulose são *ligações glicosídicas β* (Fig. 22.16).

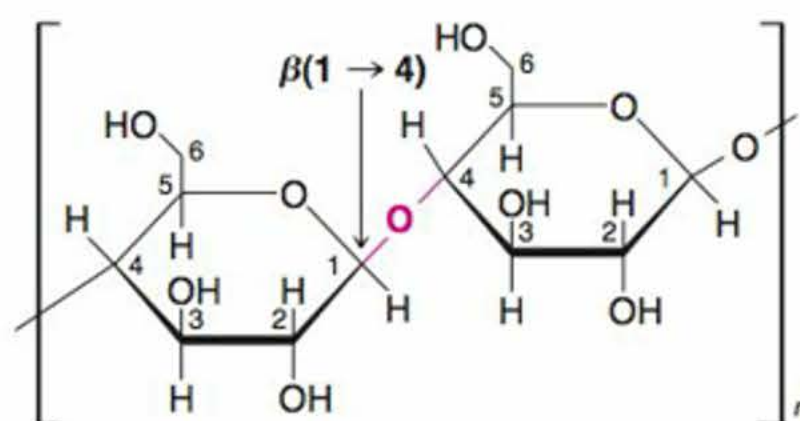


Figura 22.16 Uma seção de uma cadeia de celulose. As ligações glicosídicas são $\beta(1 \rightarrow 4)$.

As ligações glicosídicas β da celulose tornam suas cadeias essencialmente lineares; as cadeias não tendem a se enrolar em estruturas helicoidais como acontece com os polímeros de glicose quando as ligações são do tipo $\alpha(1 \rightarrow 4)$.

Na celulose, o arranjo linear das unidades de glicose, unidas via ligações β, mostra uma distribuição uniforme de grupos —OH orientados para fora de cada cadeia. Quando duas ou mais cadeias de celulose fazem contato, os grupos hidroxila estão dispostos de forma ideal para “fechar” as cadeias via interações por ligação de hidrogênio (Fig. 22.17). Muitas

*Na realidade, glicose é liberada como glicose-6-fosfato (G6P), que também é solúvel em água.

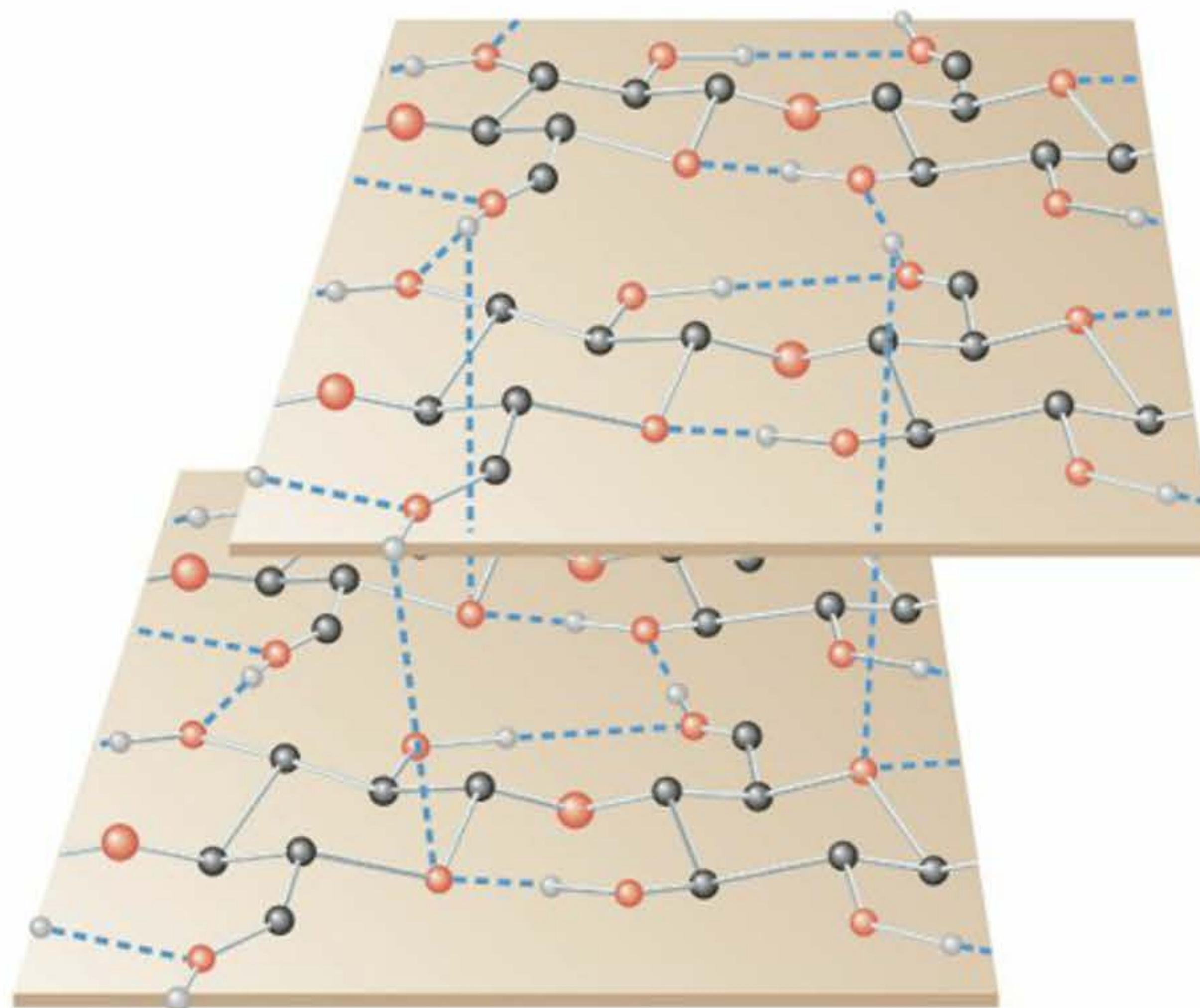


Figura 22.17 Uma estrutura proposta para a celulose. Uma fibra de celulose pode ser constituída por cerca de 40 cadeias paralelas de moléculas de glicose unidas via ligações $\beta(1 \rightarrow 4)$. Cada unidade de glicose em uma cadeia está invertida em relação à unidade de glicose anterior e é mantida nesta posição por ligações de hidrogênio (linhas tracejadas) entre as cadeias. As cadeias de glicano alinham-se lateralmente para formar folhas que se empilham verticalmente de modo a ficarem alternadas por meia unidade de glicose. (Átomos de hidrogênio que não participam de ligações de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.) (Ilustração, Irving Geis. Direitos autorais, Howard Hughes Medical Institute. Não reproduzir sem permissão.)

cadeias de celulose compactadas desta forma fornecem um polímero altamente insolúvel, rígido e fibroso, que é ideal como material da parede celular das plantas.

Deve ser enfatizado que esta propriedade especial das cadeias de celulose não é apenas um resultado das ligações glicosídicas $\beta(1 \rightarrow 4)$; é, também, uma consequência da estereoquímica exata da D-glicose em cada centro de quiralidade. Caso as unidades de D-galactose ou D-alose fossem unidas de modo similar, elas certamente não dariam origem a um polímero com as propriedades da celulose. Assim, tem-se outra visão do motivo pelo qual a D-glicose ocupa uma posição especial na química das plantas e dos animais. Ela não é apenas a aldo-hexose mais estável (porque pode existir numa conformação em cadeira que permite que todos os grupos volumosos ocupem posições equatoriais), mas sua estereoquímica especial também permite que forme estruturas helicoidais quando unidas por ligações α, como no amido, e estruturas lineares rígidas quando unidas por ligações β, como na celulose.

Existe outro fato interessante e importante sobre a celulose: as enzimas do aparelho digestivo humano não podem atacar ligações glicosídicas $\beta(1 \rightarrow 4)$. Consequentemente, diferentemente do amido, a celulose não serve como fonte de alimento para os seres humanos. No entanto, o gado e os cupins podem usá-la (celulose da grama e madeira) como fonte de alimento, porque as bactérias simbióticas em seus sistemas digestivos fornecem enzimas β-glicosidases.

Talvez, outra questão deveria ser levantada: por que a D-(+)-glicose foi selecionada para este papel especial em vez da L-(−)-glicose, sua imagem espelhada? Neste caso, não há uma resposta certa. A seleção da D-(+)-glicose pode ter sido simplesmente um evento aleatório no início do curso da evolução da catálise enzimática. Entretanto, uma vez que esta seleção ocorreu, as configurações dos sítios ativos das enzimas envolvidas mantiveram uma preferência pela D-(+)-glicose em detrimento da L-(−)-glicose (devido ao encaixe impróprio da última). Uma vez introduzida, esta preferência seria perpetuada e estendida para outros catalisadores.

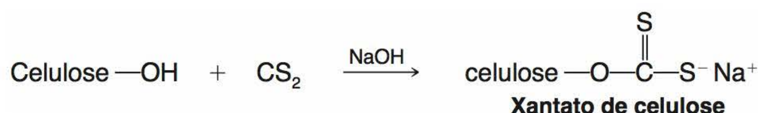
Finalmente, quando se fala sobre seleção evolutiva de uma molécula específica para uma determinada função, não se pretende sugerir que a evolução opera em nível molecular.

A evolução, é claro, ocorre em nível de populações de organismos e as moléculas são selecionadas apenas no sentido de que seu uso fornece ao organismo uma maior probabilidade de sobreviver e procriar.

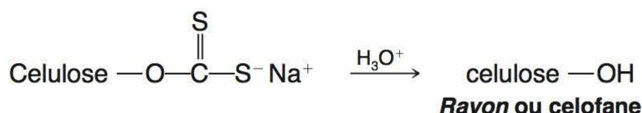
22.13D Derivados de Celulose

Uma série de derivados de celulose é usada comercialmente. Muitos deles são compostos onde dois ou três dos grupos hidroxila livres de cada unidade de glicose foram convertidos em éster ou éter. Esta conversão altera, significativamente, as propriedades físicas do material, tornando-o mais solúvel em solventes orgânicos e permitindo que seja transformado em fibras e filmes. O tratamento da celulose com anidrido acético produz o triacetato conhecido como "Arnel" ou "acetato", amplamente usado na indústria têxtil. Trinitrato de celulose, também chamado de "algodão-pólvora" ou nitrocelulose, é usado em explosivos.

Rayon é produzido pelo tratamento da celulose (algodão ou polpa de madeira) com dissulfeto de carbono em solução básica. Esta reação converte celulose em xantato solúvel:



Então, a solução de xantato de celulose passa por um pequeno orifício ou fenda em solução ácida. Esta operação regenera os grupos —OH, fazendo com que a celulose precipite como fibra ou filme:



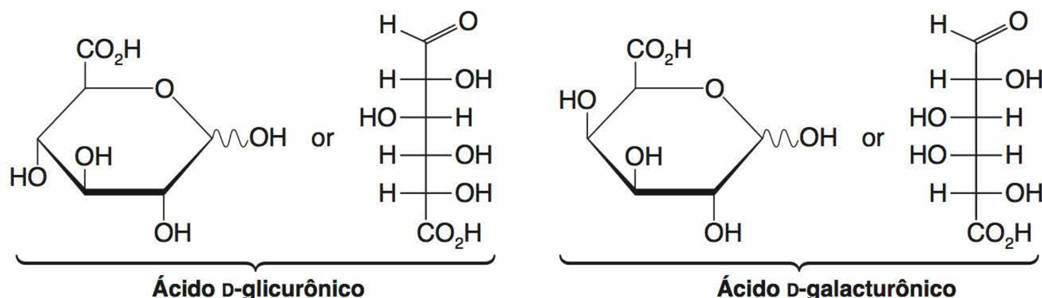
As fibras são *rayon*; os filmes, depois de amolecimento com glicerol, são *celofane*.



Rolos de celofane em uma fábrica.

22.14 Outros Açúcares Biologicamente Importantes

Derivados de monossacarídeos onde o grupo —CH_2OH em C6 foi especificamente oxidado a um grupo carboxila (—CO_2H) são chamados de **ácidos urônicos**, cujos nomes são baseados no monossacarídeo a partir do qual são derivados. Por exemplo, a oxidação específica em C6 da glicose a um grupo carboxila converte a *glicose* em **ácido glicurônico**. Da mesma forma, a oxidação específica em C6 da *galactose* produziria o **ácido galacturônico**:

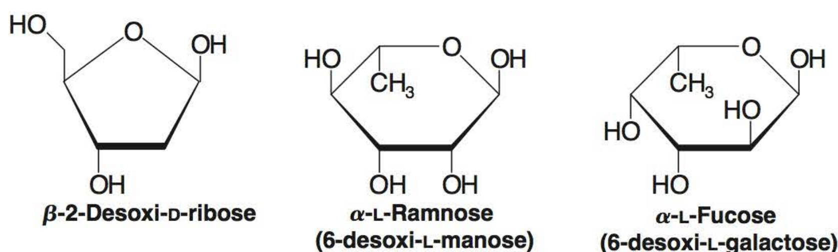


Problema de Revisão 22.19

A oxidação direta de uma aldose afeta primeiro o grupo aldeído, convertendo-o em um ácido carboxílico (Seção 22.6B) e, em geral, os agentes que oxidam álcoois primários também oxidam álcoois secundários. Então, evidentemente, uma síntese de laboratório de um ácido urônico a partir de uma aldose requer a proteção destes grupos para evitar a oxidação dos mesmos. Tendo isto em mente, proponha um método para realizar uma oxidação específica para converter D-galactose em ácido D-galacturônico. (*Sugestão*: veja a Seção 22.5E.)

- Monossacarídeos onde um grupo —OH foi substituído por —H são conhecidos como **desoxiaçúcares**.

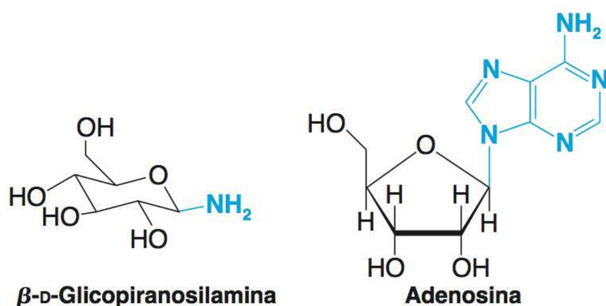
O desoxiaçúcar mais importante, porque ocorre no DNA, é a **desoxirribose**. Outros desoxiaçúcares, que ocorrem amplamente em polissacarídeos, são L-ramnose e L-fucose:



22.15 *Açúcares que Contêm Nitrogênio*

22.15A Glicosilaminas

Um açúcar onde um grupo amino substitui o —OH anomérico é chamado de glicosilamina. Exemplos são β-D-glicopiranosilamina e adenosina:



Adenosina é um exemplo de uma glicosilamina que também é um nucleosídeo.

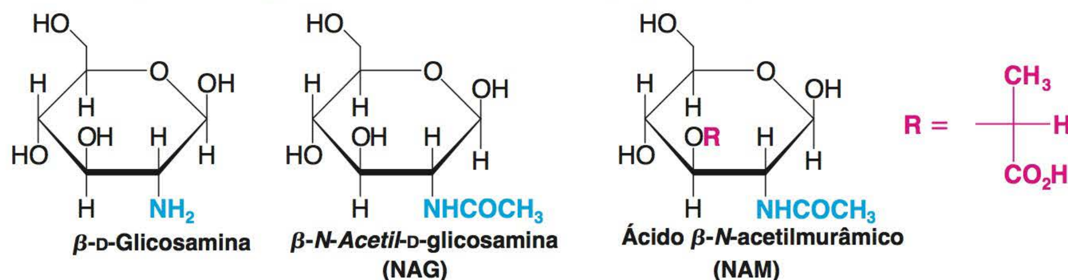
- **Nucleosídeos** são glicosilaminas onde o componente amino é uma pirimidina ou purina (Seção 20.1B) e o componente açúcar é D-ribose ou 2-desoxi-D-ribose (ou seja, D-ribose sem o oxigênio na posição 2).

Nucleosídeos são componentes importantes do RNA (ácido ribonucleico) e DNA (ácido desoxirribonucleico). As propriedades destes compostos serão vistas em detalhes na Seção 25.2.

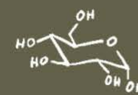
22.15B Aminoaçúcares

- Um açúcar onde um grupo amino substitui um grupo —OH não anomérico é chamado de **aminoaçúcar**.

D-Glicosamina é um exemplo de aminoaçúcar. Em muitos casos, o grupo amino é acetilado, como na ***N*-acetil-D-glicosamina**. O **ácido *N*-acetilmurâmico** é um componente importante das paredes celulares das bactérias (Seção 24.10).



D-Glicosamina pode ser obtida por hidrólise de **quitina**, um polissacarídeo encontrado nos exoesqueletos de artrópodes como crustáceos (por exemplo, lagostas e caranguejos), insetos e aracnídeos. Entretanto, o grupo amino da D-glicosamina, como ocorre na quitina,



é acetilado; assim, a unidade que se repete é, na verdade, *N*-acetilglicosamina (Fig. 22.18). As ligações glicosídicas na quitina são $\beta(1 \rightarrow 4)$. Análise de raios X indica que a estrutura da quitina é semelhante à da celulose.

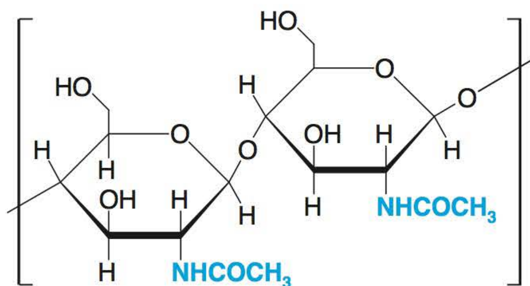


Figura 22.18 Uma estrutura parcial da quitina. As unidades que se repetem são *N*-acetilglicosaminas unidas por ligações $\beta(1 \rightarrow 4)$.

D-glicosamina também pode ser isolada de **heparina**, um polissacarídeo sulfatado que consiste, predominantemente, em unidades alternadas de D-glicuronato-2-sulfato e *N*-sulfo-D-glicosamina-6-sulfato (Fig. 22.19). Heparina ocorre nos grânulos intracelulares de mastócitos que recobrem as paredes arteriais que, quando liberada devido a um ferimento, inibe a coagulação sanguínea. Seu propósito parece ser o de prevenir a formação descontrolada de coágulos. Heparina é amplamente usada na medicina para prevenir a coagulação do sangue em pacientes pós-cirúrgicos.

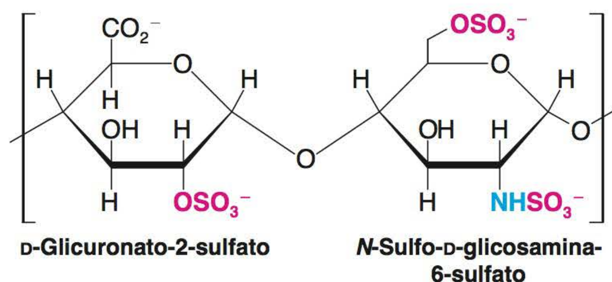
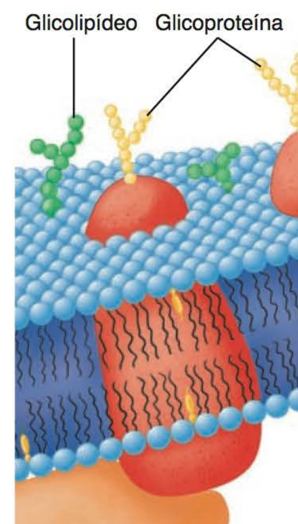


Figura 22.19 Uma estrutura parcial da heparina, um polissacarídeo que previne a coagulação sanguínea.

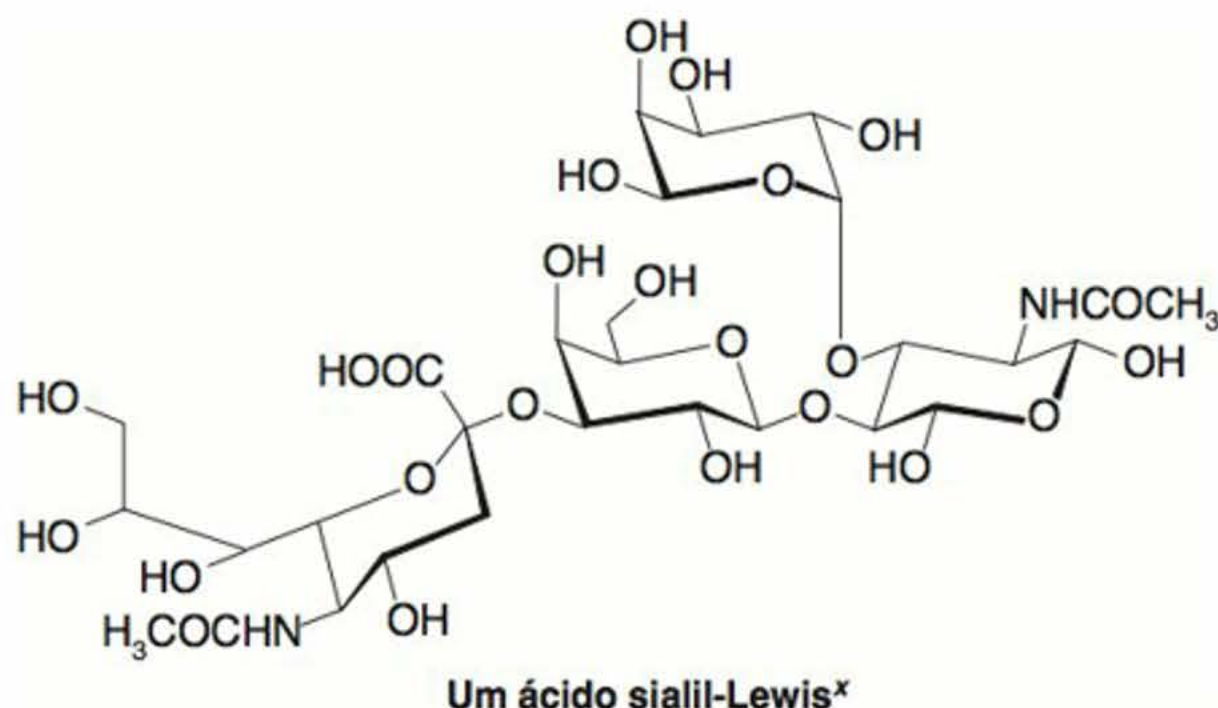
22.16 *Glicolipídeos e Glicoproteínas de Superfície Celular: Reconhecimento Celular e Sistema Imune*

Antes de 1960, pensava-se que a biologia dos carboidratos era pouco interessante e que, além de ser um tipo de preenchimento inerte nas células, os carboidratos serviam apenas como uma fonte de energia e, nas plantas, como materiais estruturais. No entanto, a pesquisa mostrou que os carboidratos unidos por ligações glicosídicas aos lipídeos (Capítulo 23) e proteínas (Capítulo 24), chamados de **glicolipídeos** e **glicoproteínas**, respectivamente, têm funções que abrangem todo o espectro de atividades na célula. De fato, muitas proteínas são glicoproteínas, onde o conteúdo de carboidrato pode variar de menos de 1% até mais de 90%.

Sabe-se agora que glicolipídeos e glicoproteínas na superfície celular (Seção 23.6A) são os agentes pelos quais as células interagem com outras células e com bactérias e vírus invasores. O papel do sistema imunológico na cura e nas doenças autoimunes, como artrite reumatoide, envolve o reconhecimento celular por carboidratos na superfície celular. Carboidratos importantes neste papel são os ácidos sialil-Lewis^x (veja a abertura deste capítulo). Da mesma forma, células tumorais também têm marcadores específicos de carboidratos em sua superfície, fato que pode tornar possível o desenvolvimento de vacinas contra o câncer.



Reimpresso com permissão de John Wiley & Sons, Inc., de Voet, D. e Voet, J.G. *Biochemistry*, Segunda Edição © 1995 Voet, D. e Voet, J.G.



Um ácido sialil-Lewis^x

Os grupos sanguíneos humanos são outro exemplo de como os carboidratos, na forma de glicolipídeos e glicoproteínas, atuam como marcadores bioquímicos. Os tipos sanguíneos A, B e O são estabelecidos de acordo com os determinantes A, B e H, respectivamente, presentes na superfície das células sanguíneas. (O nome H para o determinante do tipo O surgiu por motivos históricos.) Células sanguíneas do tipo AB têm ambos os determinantes A e B. Estes determinantes são as regiões de carboidratos nos **antígenos** A, B e H.

Antígenos são substâncias químicas características que provocam a produção de **anticorpos** quando injetados num animal. Cada anticorpo pode se ligar, ao menos, a dois de

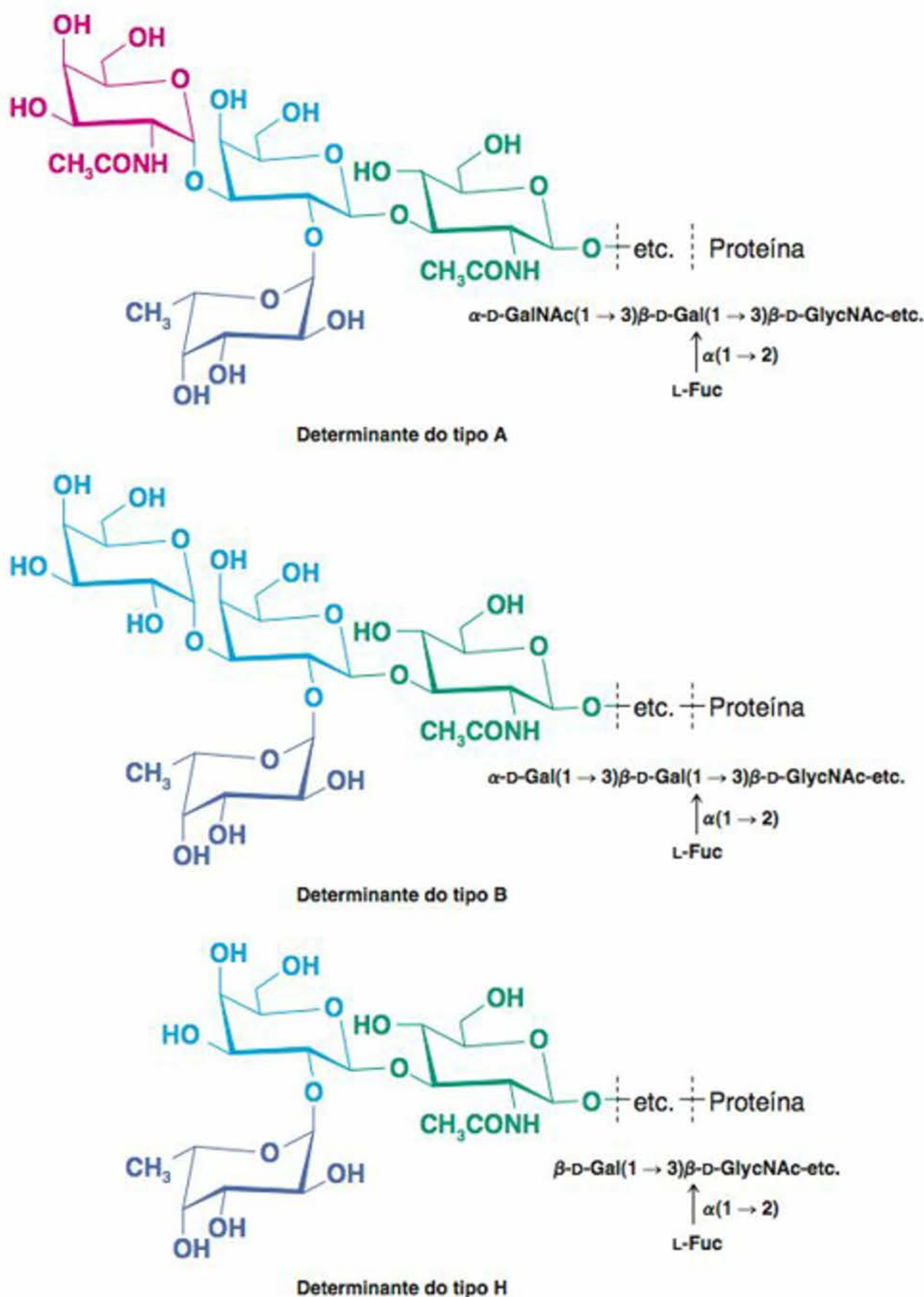
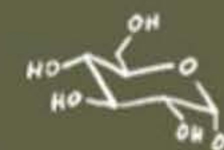


Figura 22.20 Os monossacarídeos terminais dos determinantes antigênicos dos tipos sanguíneos A, B e O. O determinante do tipo H está presente em indivíduos com sangue do tipo O e é o precursor dos determinantes dos tipos A e B. Estes antígenos oligossacarídeos estão ligados a moléculas (lipídeos ou proteínas) transportadoras, ancoradas na membrana celular dos glóbulos vermelhos (veja a Fig. 23.9 para uma representação de uma membrana celular). Ac = acetil, Gal = D-galactose, GalNAc = *N*-acetilgalactosamina, GlycNAc = *N*-acetilglicosamina, Fuc = fucose.



seus antígenos correspondentes, interligando-os. Quando o antígeno é particulado, como os glóbulos vermelhos, a reação antígeno–anticorpo provoca aglutinação (agregação) do antígeno. Numa transfusão, esta aglutinação pode levar ao um bloqueio fatal dos vasos sanguíneos.

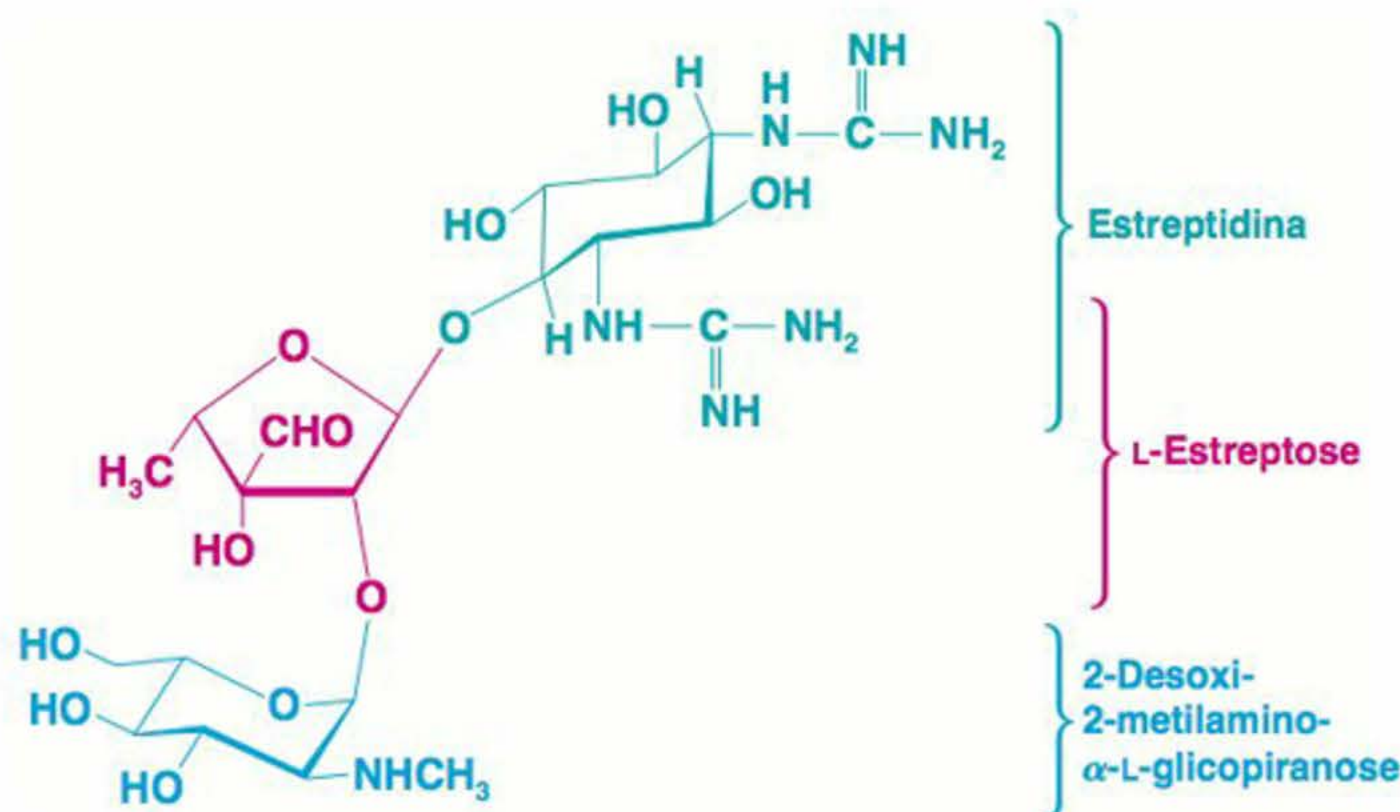
Indivíduos com antígenos do tipo A em suas células sanguíneas têm anticorpos anti-B em seu soro; aqueles com antígenos do tipo B têm anticorpos anti-A. Indivíduos do tipo AB têm ambos os antígenos A e B, mas não têm anticorpos anti-A nem anti-B. Indivíduos do tipo O não têm antígenos A nem B, mas têm ambos os anticorpos anti-A e anti-B.

Os antígenos A, B e H diferem apenas nas unidades de monossacarídeos em suas extremidades não redutoras. O antígeno do tipo H (Fig. 22.20) é o oligossacarídeo precursor dos antígenos dos tipos A e B. Indivíduos com sangue do tipo A têm uma enzima que adiciona, especificamente, uma unidade de *N*-acetil-galactosamina ao grupo 3-OH da unidade de galactose terminal do antígeno H. Indivíduos com sangue do tipo B têm uma enzima que adiciona, nesta mesma posição, galactose. Nos indivíduos com sangue do tipo O, a enzima é inativa.

Interações antígeno–anticorpo, como as que determinam os tipos sanguíneos, são a base do sistema imunológico. Estas interações envolvem, normalmente, o reconhecimento químico de um glicolipídeo ou glicoproteína do antígeno por um glicolipídeo ou glicoproteína do anticorpo. Este tópico será explorado em mais detalhes na vinheta de abertura do Capítulo 24 sobre o planejamento de catalisadores e em "A Química de ... Alguns Anticorpos Catalíticos" (Seção 24.12).

22.17 *Antibióticos Derivados de Carboidratos*

Uma das descobertas importantes na química de carboidratos foi o isolamento (em 1944) do antibiótico aminoglicosídeo chamado de *estreptomicina*, que atua interrompendo a síntese proteica bacteriana. Sua estrutura é constituída das três subunidades seguintes:



Todos os três componentes são incomuns: o aminoaçúcar é relacionado à L-glicose; a estreptose é um monossacarídeo de cadeia ramificada; e a estreptidina nem sequer é um açúcar, mas um derivado do ciclo-hexano chamado de aminociclitol.

Outros membros desta família de antibióticos aminoglicosídeos são as canamicinas, neomicinas e gentamicinas (não mostrados). Todos são baseados em um aminociclitol unido a um ou mais aminoaçúcares. A ligação glicosídica é quase sempre α. Esses antibióticos são especialmente úteis contra bactérias que são resistentes às penicilinas.

22.18 *Resumo das Reações de Carboidratos*

As reações de carboidratos, com poucas exceções, são as reações de grupos funcionais estudadas em capítulos anteriores, especialmente as de aldeídos, cetonas e álcoois. As reações principais de carboidratos são as de formação de hemiacetal e acetal e as de hidrólise. Grupos

hemiacetal formam os anéis piranose e furanose dos carboidratos e os grupos acetal formam derivados glicosídeos e unem monossacarídeos, formando di-, tri-, oligo- e polissacarídeos.

Outras reações de carboidratos incluem as de álcoois, ácidos carboxílicos e seus derivados. Alquilação de grupos hidroxila de carboidratos forma éteres. Acilação de seus grupos hidroxila forma ésteres. Às vezes, reações de alquilação e acilação são usadas para proteger grupos hidroxila de carboidratos, enquanto uma transformação ocorre em outro lugar. Reações de hidrólise estão envolvidas na conversão de derivados éster e lactona de carboidratos de volta à sua forma poli-hidroxilada. Enolização de aldeídos e cetonas leva à epimerização e interconversão de aldoses e cetoses. Reações de adição de aldeídos e cetonas também são úteis, como a adição de derivados de amônia (na formação de osazona) e de cianeto (na síntese de Kiliani–Fischer). Hidrólise de nitrilas, a partir da síntese de Kiliani–Fischer, forma ácidos carboxílicos.

Reações de redução e oxidação também têm relevância na química de carboidratos. Reações de redução de aldeídos e cetonas, como redução por boroidreto de sódio e hidrogenação catalítica, são usadas para converter aldoses e cetoses em alditóis. A oxidação pelos reagentes de Benedict e Tollens é um teste para a ligação hemiacetal de açúcar. A água de bromo oxida o grupo aldeído de uma aldose para um ácido aldônico. O ácido nítrico oxida ambos os grupos aldeído e hidroximetila terminal de uma aldose para um ácido aldárico (um ácido dicarboxílico). Finalmente, a clivagem de carboidratos por periodato forma fragmentos oxidados que podem ser úteis na elucidação estrutural.

Termos e Conceitos Fundamentais

Os principais termos e conceitos que estão realçados ao longo do capítulo **impressos em negrito azul** estão definidos no glossário (ao final de cada volume).

Problemas

ESTRUTURA E REAÇÕES DE CARBOIDRATOS

22.20 Desenhe fórmulas estruturais apropriadas para ilustrar cada uma das seguintes espécies:

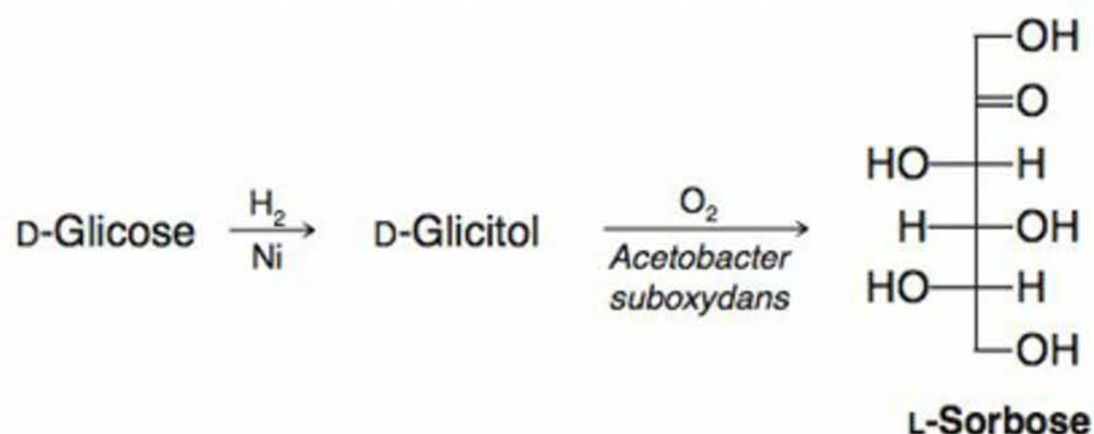
(a) Uma aldopentose	**(g)** Uma aldonolactona	**(m)** Epímeros
(b) Uma ceto-hexose	**(h)** Uma piranose	**(n)** Anômeros
(c) Um monossacarídeo L	**(i)** Uma furanose	**(o)** Uma fenilosazona
(d) Um glicosídeo	**(j)** Um açúcar redutor	**(p)** Um dissacarídeo
(e) Um ácido aldônico	**(k)** Um piranosídeo	**(q)** Um polissacarídeo
(f) Um ácido aldárico	**(l)** Um furanosídeo	**(r)** Um açúcar não redutor

22.21 Desenhe fórmulas conformacionais para cada uma das seguintes espécies:
(a) α-D-alopiranose, **(b)** β-D-alopiranosídeo de metila e **(c)** 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-β-D-alopiranosídeo de metila.

22.22 Desenhe estruturas para as formas furanose e piranose da D-ribose. Mostre como é possível usar oxidação com periodato para distinguir entre um ribofuranosídeo de metila e um ribopiranosídeo de metila.

22.23 Um livro de referência relaciona D-manose como dextrorrotatória; outro livro a relaciona como levorrotatória. Ambas as referências estão corretas. Explique.

22.24 A matéria-prima para uma síntese comercial de vitamina C é a L-sorbose (veja a reação a seguir), que por sua vez pode ser sintetizada a partir da D-glicose via a seguinte sequência de reações:



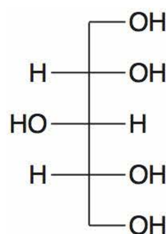
A segunda etapa desta sequência ilustra o uso de uma oxidação bacteriana; o microrganismo *A. suboxydans* realiza esta etapa com 90% de rendimento. O resultado global da síntese é a transformação de uma D-aldo-hexose (D-glicose) para uma L-ceto-hexose (L-sorbose). O que isto significa em termos da especificidade da oxidação bacteriana?

22.25 Quais as duas aldoses que formariam a mesma fenilosazona que a L-sorbose (Problema 22.24)?

22.26 Além da frutose (Problema de Revisão 22.12) e sorbose (Problema 22.24), existem duas outras 2-ceto-hexoses: *psicose* e *tagatose*. D-Psicose forma a mesma fenilosazona que a D-alose (ou D-altrose); D-tagatose forma a mesma osazona que a D-galactose (ou D-talose). Quais são as estruturas da D-psicose e D-tagatose?

22.27 **A**, **B** e **C** são três aldo-hexoses. Os compostos **A** e **B** formam o mesmo alditol opticamente ativo quando eles são reduzidos com hidrogênio e um catalisador; **A** e **B** formam fenilosazonas diferentes quando tratados com fenil-hidrazina; **B** e **C** formam a mesma fenilosazona, mas alditóis diferentes. Assumindo que todos são açúcares D, dê os nomes e as estruturas de **A**, **B** e **C**.

22.28 Xilitol é um edulcorante usado em goma de mascar sem açúcar. Começando com um monossacarídeo apropriado, proponha uma síntese plausível para o xilitol.



Xilitol

22.29 Apesar de os monossacarídeos sofrerem isomerizações complexas em soluções aquosas básicas (veja a Seção 22.5A), ácidos aldônicos sofrem epimerização especificamente em C2 quando aquecidos com piridina. Mostre como seria possível usar esta reação numa síntese de D-manose a partir da D-glicose.

22.30 A conformação mais estável da maioria das aldopiranoses é aquela onde o grupo mais volumoso (—CH_2OH) está em equatorial. Entretanto, D-idopiranose existe, essencialmente, numa conformação onde o grupo —CH_2OH está em axial. Escreva as fórmulas para as duas conformações em cadeira da α-D-idopiranose (uma com o grupo —CH_2OH em axial e outra com o grupo —CH_2OH em equatorial) e explique.

ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL

22.31 (**a**) Aquecimento de D-altrose com ácido diluído forma um *açúcar anidro* não redutor ($C_6H_{10}O_5$). Metilação do açúcar anidro seguida de hidrólise ácida forma 2,3,4-tri-*O*-metil-D-altrose. A formação do açúcar anidro ocorre via uma conformação em cadeira da β-D-altropiranose onde o grupo —CH_2OH está em axial. Qual é a estrutura do açúcar anidro e como ele é formado? (**b**) D-glicose também forma um açúcar anidro, mas as condições requeridas são muito mais drásticas do que para a reação correspondente da D-altrose. Explique.

22.32 Mostre como as seguintes evidências experimentais podem ser usadas para deduzir a estrutura da lactose (Seção 22.12D):

1. Lactose ($C_{12}H_{22}O_{11}$) por hidrólise ácida forma quantidades equimolares de D-glicose e D-galactose. Lactose sofre uma hidrólise semelhante na presença de uma *β-galactosidase*.
2. Lactose é um açúcar redutor, forma uma fenilosazona e também sofre mutarrotação.
3. Lactose por oxidação com água de bromo seguida de hidrólise com ácido diluído forma D-galactose e ácido D-glicônico.
4. Lactose por oxidação com água de bromo seguida de metilação e hidrólise forma 2,3,6-tri-*O*-metilgliconolactona e 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-galactose.
5. Lactose por metilação e hidrólise forma 2,3,6-tri-*O*-metil-D-glicose e 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-galactose.

22.33 Deduza a estrutura do dissacarídeo *melibiose* a partir dos seguintes dados:

1. Melibiose é um açúcar redutor que sofre mutarrotação e forma uma fenilosazona.
2. Melibiose por hidrólise com ácido ou uma *α-galactosidase* forma D-galactose e D-glicose.
3. Melibiose por oxidação com água de bromo forma *ácido melibiônico*. Hidrólise do ácido melibiônico forma D-galactose e ácido D-glicônico. Metilação do ácido melibiônico seguida de hidrólise forma 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-galactose e ácido 2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicônico.
4. Melibiose por metilação e hidrólise forma 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-galactose e 2,3,4-tri-*O*-metil-D-glicose.

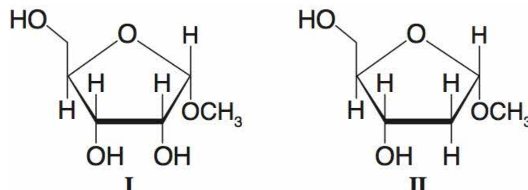
22.34 Trealose é um dissacarídeo que pode ser obtido de leveduras, fungos, ouriços-marinhos, algas e insetos. Deduza a estrutura da trealose a partir das seguintes informações:

1. Trealose por hidrólise ácida forma apenas D-glicose.
2. Trealose é hidrolisada por enzimas α-glicosidases, mas não por enzimas β-glicosidases.
3. Trealose é um açúcar não redutor; não sofre mutarrotação, não forma fenilosazona e também não reage com água de bromo.

4. Trealose por metilação e hidrólise forma dois equivalentes molares de 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glicose.

22.35 Proponha testes químicos para distinguir entre os membros de cada um dos seguintes pares:

(**a**) D-Glicose e D-glicitol
(**b**) D-Glicitol e ácido D-glicárico
(**c**) D-Glicose e D-frutose
(**d**) D-Glicose e D-galactose
(**e**) Sacarose e maltose
(**f**) Maltose e ácido maltônico
(**g**) β-D-Glicopiranosídeo de metila e 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-β-D-glicopiranose
(**h**) α-D-Ribofuranosídeo de metila (**I**) e 2-desoxi-α-D-ribofuranosídeo de metila (**II**):



22.36 Um grupo de oligossacarídeos chamado de *dextrinas de Schardinger* pode ser isolado de *Bacillus macerans* quando o bacilo cresce num meio rico em amilose. Estes oligossacarídeos são todos *não redutores*. Uma dextrina de Schardinger típica sofre hidrólise quando tratada com um ácido ou uma α-glicosidase para formar seis, sete ou oito moléculas de D-glicose. Metilação exaustiva de uma dextrina de Schardinger seguida de hidrólise ácida forma apenas 2,3,6-tri-*O*-metil-D-glicose. Proponha uma estrutura geral para uma dextrina de Schardinger.

22.37 *Isomaltose* é um dissacarídeo que pode ser obtido por hidrólise enzimática a partir de amilopectina. Deduza a estrutura da isomaltose a partir dos seguintes dados:

1. Hidrólise de 1 mol de isomaltose por ácido ou uma β-glicosidase forma 2 mols de D-glicose.
2. Isomaltose é um açúcar redutor.
3. Isomaltose é oxidada com água de bromo para ácido isomaltônico. Metilação do ácido isomaltônico seguida de hidrólise forma 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glicose e ácido 2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicônico.
4. Metilação da própria isomaltose seguida de hidrólise forma 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glicose e 2,3,4-tri-*O*-metil-D-glicose.

22.38 *Estaquiose* ocorre nas raízes de várias espécies de plantas. Deduza a estrutura da estaquiose a partir dos seguintes dados:

1. Hidrólise ácida de 1 mol de estaquiose forma 2 mols de D-galactose, 1 mol de D-glicose e 1 mol de D-frutose.
2. Estaquiose é um açúcar não redutor.
3. O tratamento da estaquiose com uma α-galactosidase forma uma mistura contendo D-galactose, sacarose e um trissacarídeo não redutor chamado de *rafinose*.
4. Hidrólise ácida da rafinose forma D-glicose, D-frutose e D-galactose. O tratamento da rafinose com uma α-galactosidase forma D-galactose e sacarose. O tratamento da rafinose com invertase (uma enzima que hidrolisa sacarose) forma frutose e *melibiose* (veja o Problema 22.33).
5. Metilação da estaquiose seguida de hidrólise forma 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-galactose, 2,3,4-tri-*O*-metil-D-galactose, 2,3,4-tri-*O*-metil-D-glicose e 1,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-frutose.

ESPECTROSCOPIA

22.39 *Arbutina* ($C_{12}H_{16}O_7$) pode ser isolada de folhas de uva-espim, oxicoco e pereiras. O tratamento deste composto com ácido aquoso ou uma β-glicosidase forma D-glicose e um composto **X** ($C_6H_6O_2$). O espectro de RMN de ^1H de **X** consiste em dois simpletos: δ 6,8 (4H) e δ 7,9 (2H). Metilação da arbutina seguida de hidrólise ácida forma 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glicose e um composto **Y** ($C_7H_8O_2$). O composto **Y** é solúvel em NaOH aquoso diluído, mas é insolúvel em $NaHCO_3$ aquoso. O espectro de RMN de ^1H de **Y** mostra um simpleto em δ 3,9 (3H), um simpleto em δ 4,8 (1H) e um multipleto (semelhante a um simpleto) em δ 6,8 (4H). O tratamento de **Y** com NaOH aquoso e $(CH_3)_2SO_4$ forma o composto **Z** ($C_8H_{10}O_2$). O espectro de RMN de ^1H de **Z** consiste em dois simpletos: δ 3,75 (6H) e δ 6,8 (4H). Proponha estruturas para a arbutina e para os compostos **X**, **Y** e **Z**.

22.40 Uma D-aldopentose (**A**) é convertida em uma aldotetrose (**B**) por uma degradação de Ruff. A aldotetrose **B**, por redução com boroidreto de sódio, forma um alditol opticamente ativo. O espectro de RMN de ^{13}C deste alditol apresenta apenas dois sinais. O alditol obtido por redução direta de **A** com boroidreto de sódio não é opticamente ativo. Quando **A** é usado como matéria-prima para uma síntese de Kiliani–Fischer, duas aldo-hexoses diasteroisoméricas (**C** e **D**) são formadas. Por tratamento com boroidreto de sódio, **C** forma o alditol **E**, enquanto **D** forma **F**. O espectro de RMN de ^{13}C de **E** consiste em três sinais e o de **F**, em seis sinais. Proponha as estruturas para **A**–**F**.

22.41 A Fig. 22.21 mostra o espectro de RMN de ^{13}C para o produto da reação da D-(+)-manose com acetona e traços de ácido. Este composto é uma manofuranose com alguns grupos hidroxila protegidos como acetais de acetona (acetonídeos). Use o espectro de RMN de ^{13}C para determinar quantos grupos acetonídeos estão presentes no composto.

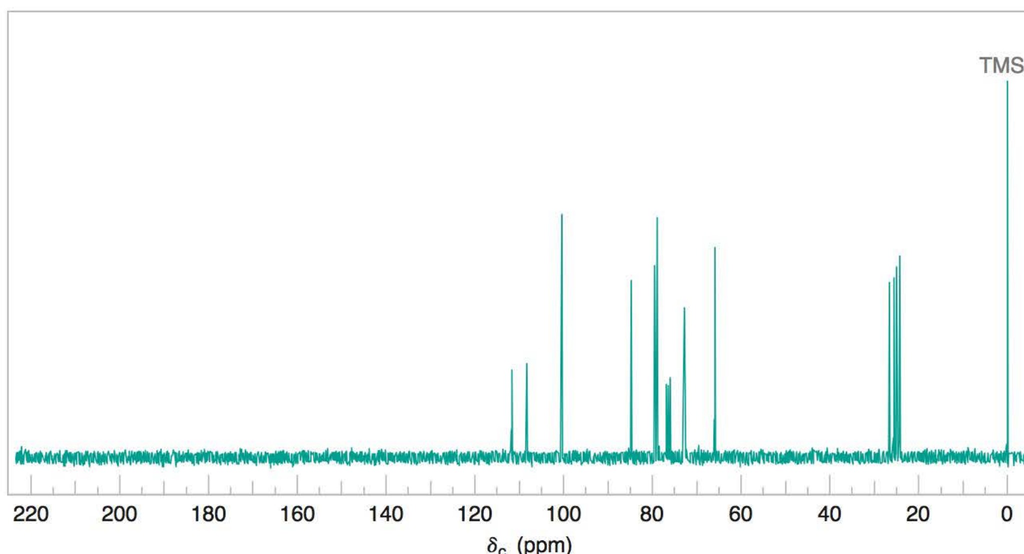
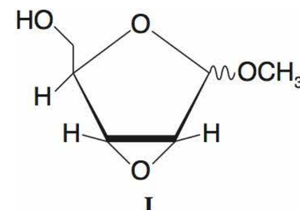


Figura 22.21 Espectro de RMN de ^{13}C do produto da reação no Problema 22.41 com desacoplamento de hidrogênio por banda larga.

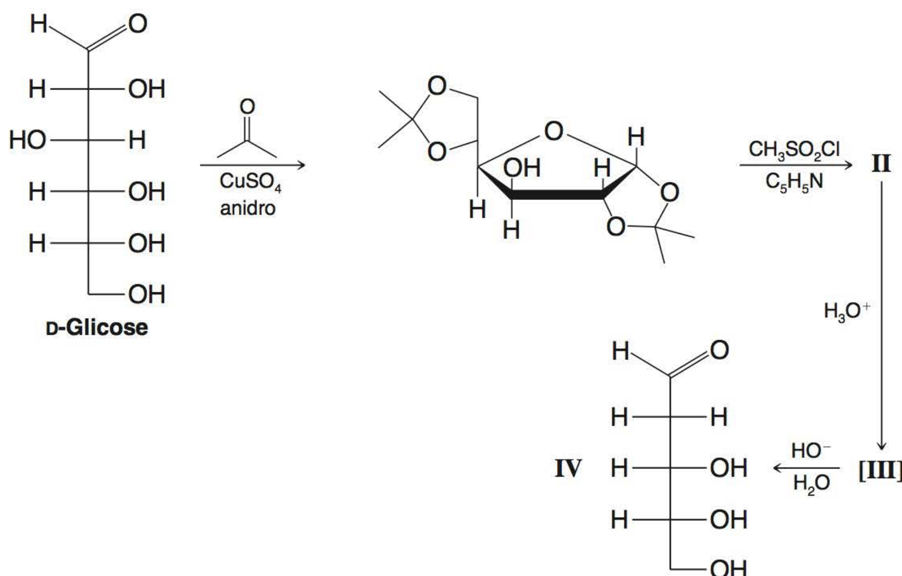
22.42 D-(+)-Manose pode ser reduzida com boroidreto de sódio para formar D-manitol. Quando D-manitol é dissolvido em acetona, contendo traços de ácido, e o produto desta reação é oxidado com $NaIO_4$, é formado um composto cujo espectro de RMN de ^{13}C consiste em seis sinais. Um destes sinais está próximo de δ 200. Qual é a estrutura deste composto?

Problemas de Desafio

22.43 Dentre os dois anômeros do 2,3-anidro-D-ribofuranosídeo de metila (**I**), o anômero β tem um ponto de ebulição significativamente menor. Sugira uma explicação, usando as fórmulas estruturais dos dois anômeros.

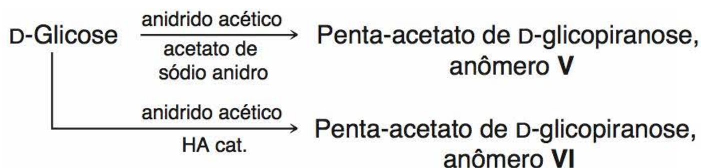


22.44 A seguinte sequência de reações representa um método elegante de síntese da 2-desoxi-D-ribose (**IV**) publicada por D.C.C. Smith em 1955:



(**a**) Quais são as estruturas de **II** e **III**?
(**b**) Proponha um mecanismo para a conversão de **III** em **IV**.

22.45

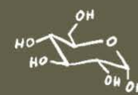


Os dados de RMN de ^{1}H para os dois anômeros mostram picos muito semelhantes na região δ 2,0–5,6, mas diferem em valores de δ mais altos. O anômero **V** tem um dupleto em δ 5,8 (1H, J = 12 Hz), enquanto o anômero **VI** tem um dupleto em δ 6,3 (1H, J = 4 Hz).
(**a**) Qual próton nestes anômeros deve ter estes valores de δ mais altos?
(**b**) Por que os sinais para estes prótons aparecem como dupletos?
(**c**) A relação entre a magnitude da constante de acoplamento observada e o ângulo diedro (quando medido usando uma projeção de Newman) entre as ligações C—H nos carbonos adjacentes de uma ligação C—C é dada pela equação de Karplus. Esta equação indica que uma relação axial–axial resulta numa constante de acoplamento de cerca de 9 Hz (a faixa observada é de 8–14 Hz) e que uma relação equatorial–axial resulta numa constante de acoplamento de cerca de 2Hz (a faixa observada é de 1–7 Hz). Correlacione **V** e **VI** com os anômeros α e β.
(**d**) Desenhe o confôrmero mais estável para cada anômero **V** e **VI**.

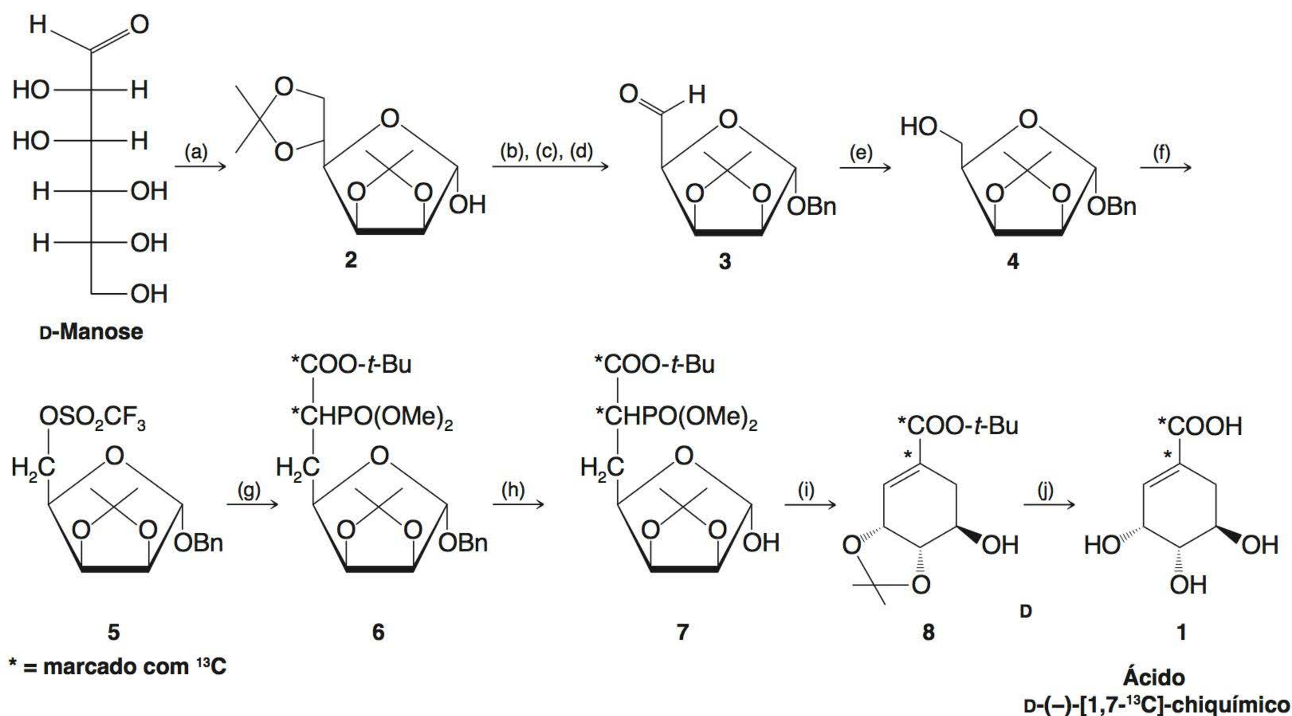
Problemas para Trabalho em Grupo

1. (**a**) Os membros de uma classe de edulcorantes de baixa caloria são chamados de polióis. A síntese química destes polióis envolve redução de um determinado dissacarídeo a uma mistura de glicosídeos diasteroisoméricos. A subunidade álcool (na realidade poliol) dos glicosídeos diasteroisoméricos é proveniente de uma metade de açúcar no dissacarídeo original. É esperado que a metilação exaustiva do edulcorante (com sulfato de dimetila na presença de hidróxido, por exemplo) seguida de hidrólise forme 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-α-D-glicopiranose, 1,2,3,4,5-penta-*O*-metil-D-sorbitol e 1,2,3,4,5-penta-*O*-metil-D-manitol, na proporção de 2:1:1. Com base nesta informação, deduza a estrutura dos dois glicosídeos dissacarídeos que constituem a mistura diasteroisomérica neste edulcorante poliol.
(**b**) Sabendo que a mistura dos dois glicosídeos dissacarídeos deste edulcorante é resultante da redução (com boroidreto de sódio, por exemplo) de apenas um dissacarídeo como matéria-prima, qual deve ser a estrutura do *reagente* dissacarídeo na etapa de redução? Explique como a redução deste composto formaria os dois glicosídeos?
(**c**) Escreva a estrutura da conformação em cadeira de menor energia para 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-α-D-glicopiranose.

2. Ácido chiquímico é um intermediário biossintético-chave em plantas e microrganismos. Na natureza, o ácido chiquímico é convertido em corismato que, então, é convertido em prefenato, culminando em aminoácidos aromáticos e outros metabólitos vegetais e microbianos essenciais (veja o Problema para Trabalho em Grupo do Capítulo 21). No decurso da pesquisa sobre as vias biossintéticas envolvendo o ácido chiquímico, H. Floss (University of Washington) precisou de ácido chiquímico marcado com ^{13}C para rastrear, posteriormente, o destino dos átomos marcados nas transformações bioquímicas. Para sintetizar o ácido chiquímico marcado, Floss adaptou uma síntese de ácido chiquímico opticamente ativo a partir da D-manose, descrita anteriormente por G.W.J. Fleet (University Oxford). Esta síntese é um exemplo ilustrativo de como os açúcares naturais podem ser excelentes matérias-primas quirais para a síntese química de moléculas-alvo opticamente ativas. Ela é também um excelente exemplo de reações clássicas da química de carboidratos. A síntese de Fleet–Floss do ácido D-(−)-[1,7-^{13}C]-chiquímico (**1**) a partir da D-manose é apresentada no Esquema 1.
(**a**) Discuta sobre as diversas transformações que ocorrem entre D-manose e **2**. Quais grupos funcionais novos são formados?
(**b**) O que é realizado nas etapas de **2** para **3**; de **3** para **4**; e de **4** para **5**?
(**c**) Deduza a estrutura do composto **9** (um reagente usado para converter **5** em **6**), sabendo que foi um carbânion que deslocou o grupo trifluormetanosulfonato (triflato) de **5**. Observe que foi o composto **9** que trouxe consigo os átomos de ^{13}C necessários para o produto final.
(**d**) Explique a transformação de **7** em **8**. Escreva a estrutura do composto em equilíbrio com **7** que deve ser necessário para que ocorra a etapa de **7** para **8**. Qual é o nome dado à reação deste intermediário para **8**?



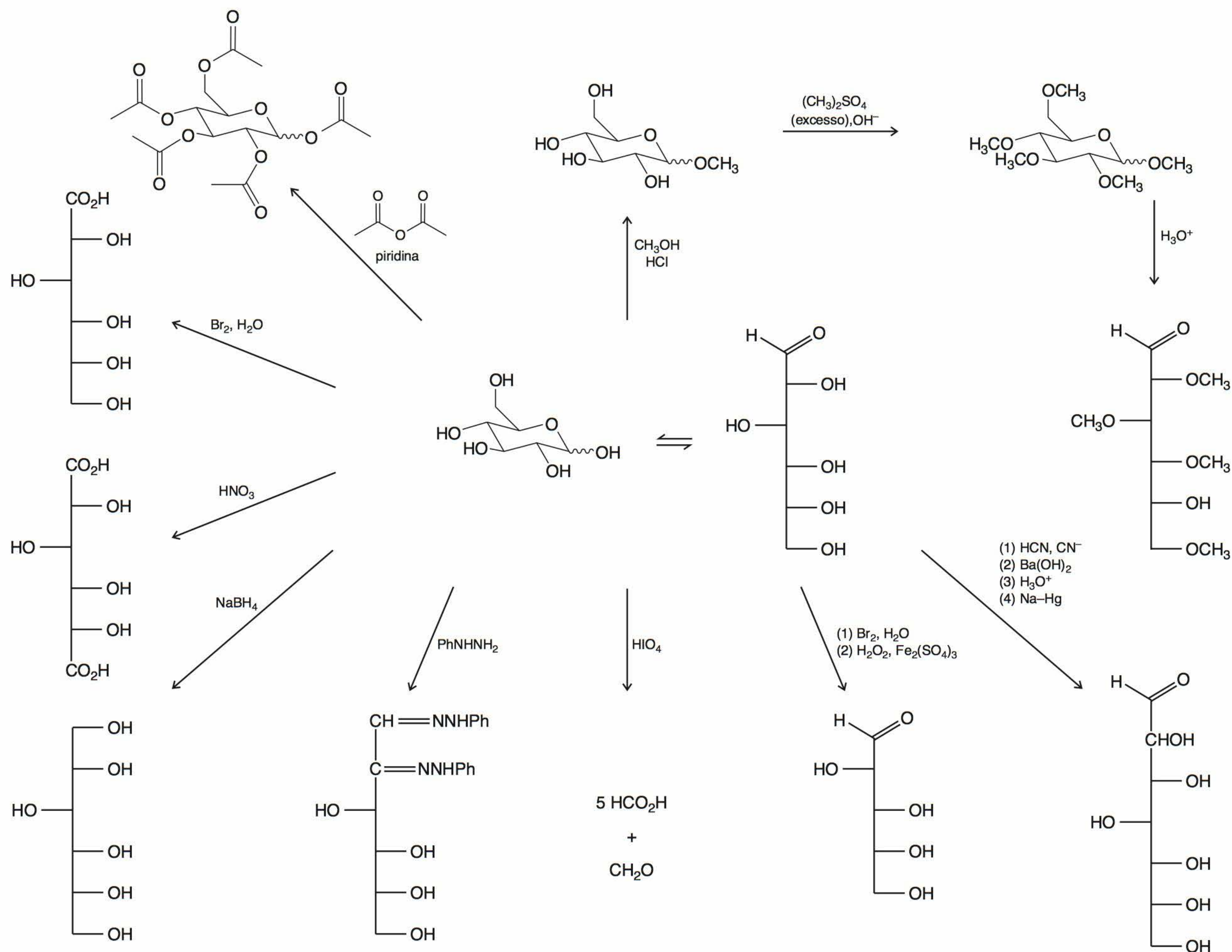
(e) Correlacione (use números ou letras) os átomos de carbono da D-manose com os de **1** para mostrar quais átomos de **1** deram origem a quais átomos da D-manose.



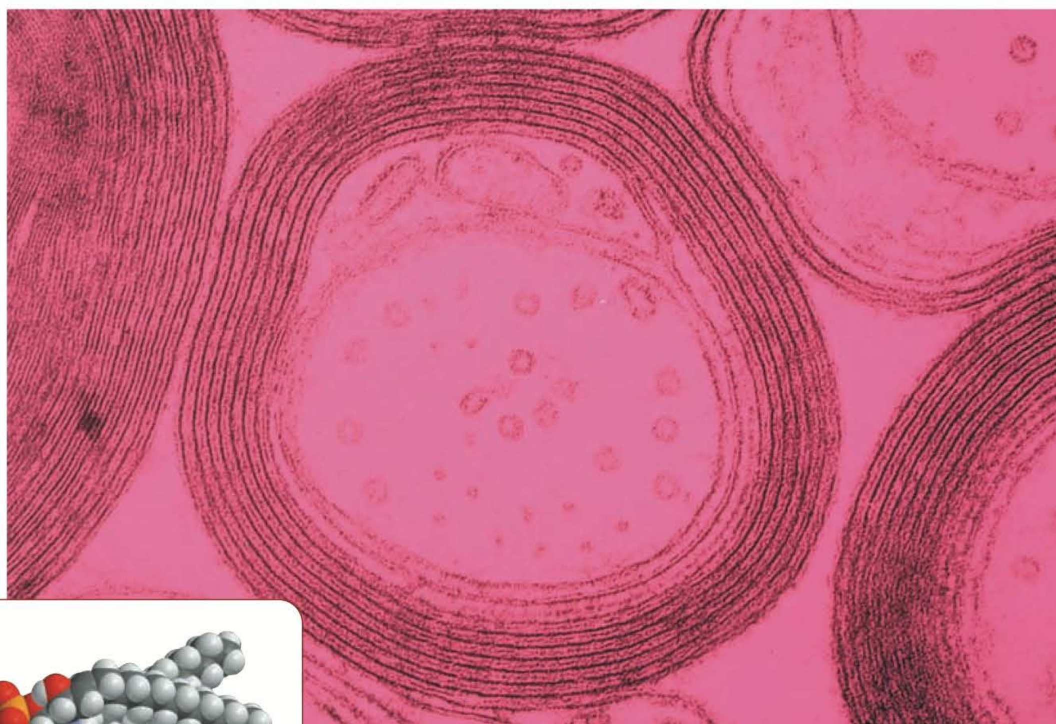
Esquema 1 Síntese de H.G. Floss para o ácido D-(−)-[1,7-13C]-chiquímico (1) (com base na rota de Fleet *et al.*). Condições: (a) acetona, HA; (b) BnCl, NaH; (c) HCl, MeOH aq.; (d) NaIO4; (e) NaBH4; (f) (CF3SO2)2O, piridina; (g) 9, NaH; (h) HCO2⁻NH4+, Pd/C; (i) NaH; (j) CF3CO2H aq. 60%.

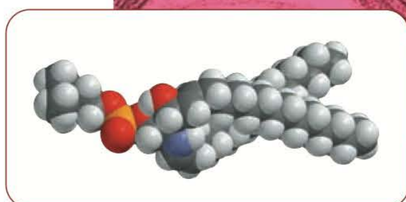
Ferramentas de Resumo e Revisão

Resumo das Reações Envolvendo Monossacarídeos



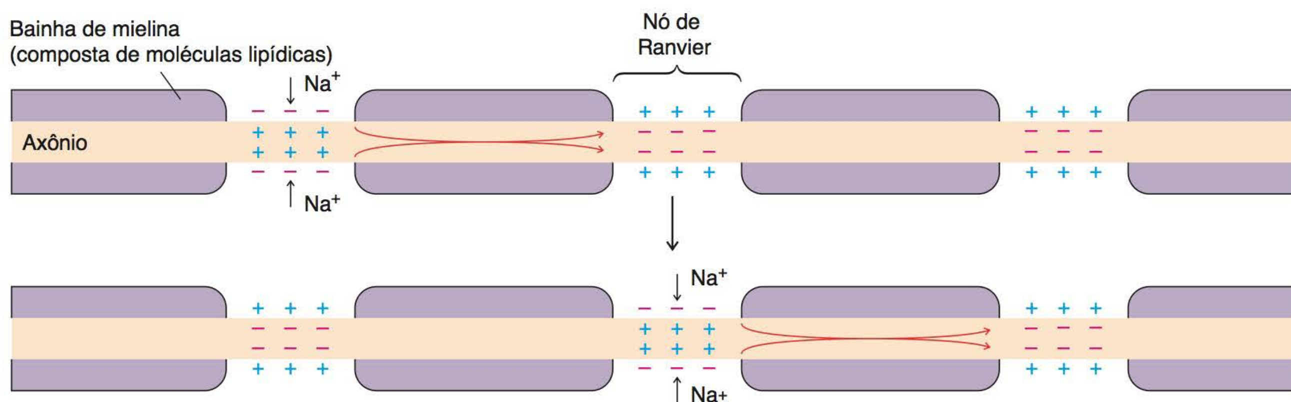
23 Lipídios





Uma molécula de esfingomielina encontrada nas membranas da bainha de mielina.

Um fio desencapado conduzindo eletricidade provocará um curto-circuito se ele tocar outro condutor. É por isso, obviamente, que os fios são isolados. Os axônios de grandes neurônios, os condutores elétricos do sistema nervoso, também são isolados. Exatamente como nos fios elétricos, cuja cobertura é um revestimento isolante de plástico, um recurso chamado de bainha de mielina isola os axônios de diversas células nervosas de seus ambientes extracelulares. A bainha da mielina é formada pela membrana de células especializadas, chamadas de células Schwann, que crescem em torno do axônio e o circundam muitas vezes. Na estrutura dessa membrana estão moléculas chamadas de lipídios, um importante componente, o qual, na mielina, é a esfingomielina. Um modelo molecular da esfingomielina está mostrado na figura de abertura deste capítulo e sua



(Reimpresso com a permissão da John Wiley & Sons, Inc., de Voet, D. e Voet, J. G. *Biochemistry*, Second Edition. © 1995 Voet, D. and Voet, J. G.)

estrutura é fornecida na Seção 23.6B. O envolvimento do axônio pela membrana celular de Schwann fornece camada sobre camada de isolamento através da esfingomielina e moléculas análogas de lipídios. Essa é a chave para a propriedade de isolamento da bainha da mielina.

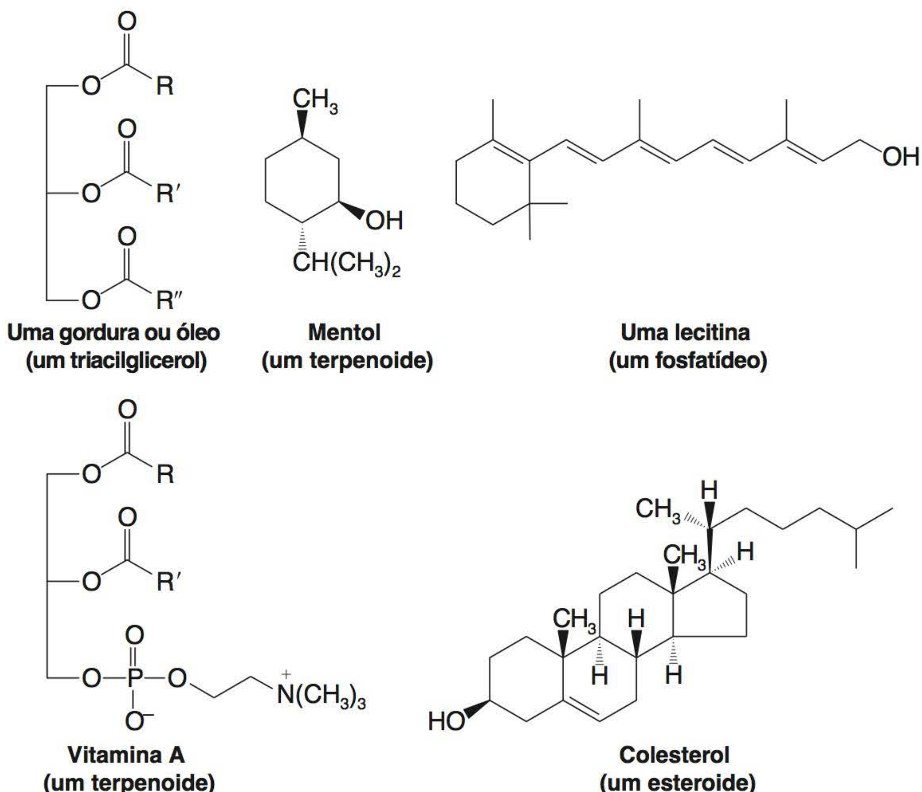
Diferentemente dos fios elétricos, que necessitam de isolamento de ponta a ponta, as camadas de lipídios da bainha da mielina não são isolantes contínuos para o axônio. Aberturas periódicas na bainha da mielina criam nós (chamados de nós de Ranvier) nos quais os sinais elétricos dos impulsos nervosos saltam ao longo do axônio. Desta maneira, a propagação dos impulsos nervosos ocorre a uma velocidade de até 100 m s^{-1}, muito mais rápido do que a propagação em fibras nervosas sem a mielina, onde esse efeito de saltos não é possível. A propagação do impulso em nervos sem mielina é aproximadamente 10 vezes mais lenta do que nos nervos com mielina. O salto de um impulso nervoso entre os nós é mostrado esquematicamente no diagrama da página de abertura deste capítulo.

Como você poderia imaginar, a mielinização das fibras nervosas é crucial para uma adequada função neurológica. A esclerose múltipla, por exemplo, é uma doença autoimune que provoca a desmielinização de células nervosas, normalmente com consequências neurológicas muito sérias. Outras condições, chamadas de doenças de armazenamento de esfingolipídio, provocam um acúmulo de vários esfingolipídios, o que tem várias consequências. Os exemplos de doenças de armazenamento de esfingolipídios são a doença de Tay-Sachs e a doença de Krabbe. Ambas são fatais em crianças com menos de 3 anos.

Veremos neste capítulo que os lipídios existem em uma grande variedade de classes — os esfingolipídios mencionados aqui são apenas um exemplo. Veremos também que os papéis biológicos dos lipídios são ainda mais variados e igualmente tão fascinantes quanto suas estruturas.

23.1 *Introdução*

Os **lipídios** são compostos de origem biológica que se dissolvem em solventes apolares, tais como clorofórmio e éter dietílico. O nome lipídio vem da palavra grega *lipos*, que significa gordura. Diferentemente de carboidratos e proteínas, que são definidos em termos das suas estruturas, os lipídios são definidos pela operação física que utilizamos para isolá-los. Portanto, não é surpreendente que os lipídios incluam uma variedade de tipos estruturais. Os exemplos são os seguintes:



Uma gordura ou óleo (um triacilglicerol)

Mentol (um terpenoide)

Uma lecitina (um fosfatídeo)

Vitamina A (um terpenoide)

Colesterol (um esteroide)

23.2 *Ácidos Graxos e Triacilgliceróis*

Apenas uma pequena parte da fração de lipídio total obtida pela extração com solvente apolar consiste em ácidos carboxílicos de cadeia longa. Muitos ácidos carboxílicos de origem biológica são encontrados como *ésteres de glicerol*, isto é, como **triacilgliceróis** (Fig. 23.1).*

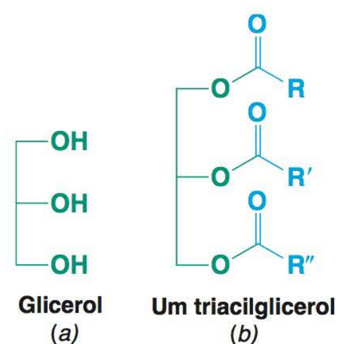


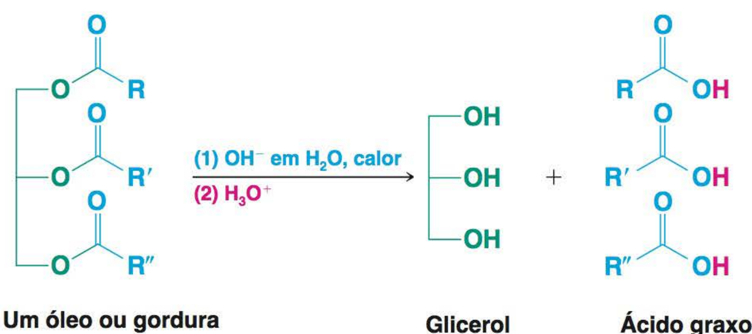
Figura 23.1 (*a*) Glicerol. (*b*) Um triacilglicerol. Os grupos R, R′ e R″ são normalmente grupos alquila de cadeia longa. Os grupos R, R′ e R″ podem também conter uma ou mais ligações duplas carbono–carbono. Em um triacilglicerol R, R′ e R″ podem ser todos diferentes.

Os triacilgliceróis são óleos de vegetais e gorduras de origem animal. Eles incluem substâncias tão comuns quanto o óleo de amendoim, o óleo de soja, o óleo de milho, o óleo de girassol, a manteiga, a banha e o sebo.

- Os triacilgliceróis que são líquidos à temperatura ambiente são geralmente chamados de **óleos**; e aqueles que são sólidos são chamados de **gorduras**.

Os triacilgliceróis podem ser **triacilgliceróis simples**, nos quais todos os três grupos acila são os mesmos. Entretanto, mais comumente o triacilglicerol é um **triacilglicerol misto**, no qual os grupos acila são diferentes.

- A hidrólise de uma gordura ou óleo produz uma mistura de **ácidos graxos**:



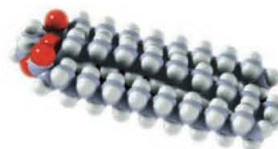
- A maior parte dos ácidos graxos naturais tem **cadeias não ramificadas** e, uma vez que eles são sintetizados a partir de unidades com dois carbonos, **eles têm um número par de átomos de carbono**.

A Tabela 23.1 relaciona alguns dos ácidos graxos mais comuns e a Tabela 23.2 fornece a composição do ácido graxo de uma variedade de gorduras e óleos comuns. Observe que nos **ácidos graxos insaturados** na Tabela 23.1 **todas as ligações duplas são cis**. Muitos ácidos graxos naturais contêm duas ou três ligações duplas. As gorduras e óleos das quais esses ácidos graxos se originam são chamadas de **gorduras ou óleos poli-insaturados**. A primeira ligação dupla de um ácido graxo insaturado normalmente aparece entre o C9 e o C10; as ligações duplas restantes tendem a começar no C12 e no C15 (como no ácido linoleico e no ácido linolênico). As ligações duplas, consequentemente, *não são conjugadas*. Nos ácidos graxos, raramente encontramos ligações triplas.

Dica Útil

Vimos como os ácidos graxos são biossintetizados em duas unidades de carbono no Tópico Especial E.

As cadeias de carbono dos **ácidos graxos saturados** podem adotar muitas conformações, mas tendem a ser completamente estendidas porque isso minimiza as repulsões estéreas entre os grupos metileno vizinhos.



Um triacilglicerol saturado

- Os ácidos graxos saturados empacotam-se de maneira eficiente em cristais, e uma vez que as atrações decorrentes das forças dispersivas são grandes, eles têm pontos de fusão relativamente altos. Os pontos de fusão aumentam com o aumento da massa molecular.

- A configuração cis das ligações duplas de um ácido graxo insaturado impõe uma curvatura rígida à cadeia de carbono que interfere no empacotamento do cristal, provocando uma redução nas atrações decorrentes das forças de dispersão entre as moléculas. Os ácidos graxos insaturados, consequentemente, têm pontos de fusão mais baixos.

---

* Na literatura antiga os triacilgliceróis eram chamados de triglicerídeos ou, simplesmente, glicerídeos. Na nomenclatura IUPAC, como eles são ésteres de glicerol, podem ser nomeados como trialcanoatos de glicerila, trialquenoatos de glicerila e assim por diante.

TABELA 23.1 Ácidos Graxos Comuns

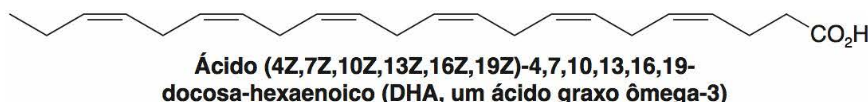
	mp (°C)
Ácidos Carboxílicos Saturados	
Ácido mirístico (ácido tetradecanoico)	54
Ácido palmítico (ácido hexadecanoico)	63
Ácido esteárico (ácido octadecanoico)	70
Ácidos Carboxílicos Insaturados	
Ácido palmitoleico (ácido *cis*-9-hexadecenoico)	32
Ácido oleico (ácido *cis*-octadecenoico)	4
Ácido linoleico (ácido *cis-cis*-9,12-octadecadienoico)	−5
Ácido linoleico (ácido *cis-cis-cis*-9,12,15-octadecatrienoico)	−11
DHA, um ácido graxo ômega-3 [ácido (4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaenoico	−44
Ácido araquidônico, um ácido graxo ômega-6 [ácido (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*)-5,8,11,14-eicosatetraenoico)	−49

TABELA 23.2 Composição em Ácidos Graxos Obtida na Hidrólise de Gorduras e Óleos Comuns

	Composição Média de ácidos Graxos (% em mol)											
	Saturado								Insaturado			
Gordura ou Óleo	C_4 Ácido Butírico	C_6 Ácido Caproico	C_8 Ácido Caprílico	C_{10} Ácido Cáprico	C_{12} Ácido Láurico	C_{14} Ácido Mirístico	C_{16} Ácido Palmítico	C_{18} Ácido Esteárico	C_{16} Ácido Palmi-toleico	C_{18} Ácido Oleico	C_{18} Ácido Linoleico	C_{18} Ácido Linolênico
Gorduras Animais												
Manteiga	3–4	1–2	0–1	2–3	2–5	8–15	25–29	9–12	4–6	18–33	2–4	
Banha						1–2	25–30	12–18	4–6	48–60	6–12	0–1
Sebo bovino						2–5	24–34	15–30		35–45	1–3	0–1
Óleos Vegetais												
Oliva						0–1	5–15	1–4		67–84	8–12	
Amendoim							7–12	2–6		30–60	20–38	
Milho						1–2	7–11	3–4	1–2	25–35	50–60	
Semente de algodão						1–2	18–25	1–2	1–3	17–38	45–55	
Soja						1–2	6–10	2–4		20–30	50–58	5–10
Linhaça							4–7	2–4		14–30	14–25	45–60
Coco		0–1	5–7	7–9	40–50	15–20	9–12	2–4	0–1	6–9	0–1	
Óleos de Origem Marinha												
Fígado de bacalhau						5–7	8–10	0–1	18–22	27–33	27–32	

Reimpresso com permissão de John Wiley & Sons, Inc., de Holum, J. R., *Organic and Biological Chemistry*, p. 220. Copyright 1978. BIOLOGY DATA BOOK por FASEB. Copyright 1972 por FEDN OF AM SOCIETIES FOR EXPERIMENTAL BIO (FASEB). Reproduzido com permissão da FEDN OF AM SOCIETIES FOR EXPERIMENTAL BIO (FASEB) no formato de livro-texto via Copyright Clearance Center.

Os ácidos graxos conhecidos como ômega-3 são aqueles onde o terceiro átomo de carbono a partir do último é parte de uma ligação dupla carbono–carbono. Acredita-se que os ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa incorporados na alimentação têm efeitos benéficos em termos de redução do risco de ataques cardíacos fatais e na atenuação de algumas doenças autoimunes, incluindo a artrite reumatoide e a psoríase. Os óleos de peixes, tais como o atum e o salmão, são boas fontes de ácidos graxos ômega-3, incluindo o ácido graxo ômega-3 C_{22} ácido docosa-hexaenoico [DHA, cujo nome IUPAC completo é ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaenoico]. O DHA é também encontrado no leite materno, na massa cinzenta do cérebro e no tecido retinal.



Ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-4,7,10,13,16,19-docosa-hexaenoico (DHA, um ácido graxo ômega-3)

O que acabamos de dizer sobre os ácidos graxos aplica-se também aos triacilgliceróis. Os triacilgliceróis são constituídos em grande parte de ácidos graxos saturados que têm pontos de fusão altos e são sólidos à temperatura ambiente. Eles são o que chamamos de *gorduras*. Os triacilgliceróis com alta proporção de ácidos graxos insaturados e poli-insaturados têm pontos de fusão mais baixos. Eles são os *óleos*. A Fig. 23.2 mostra como a introdução de uma única ligação dupla cis afeta a forma de um triacilglicerol e como a hidrogenação catalítica pode ser utilizada para converter um triacilglicerol insaturado em um saturado.

23.2A Hidrogenação de Triacilgliceróis

As gorduras culinárias comerciais sólidas são fabricadas através da hidrogenação parcial de óleos vegetais. O resultado é a familiar "gordura parcialmente hidrogenada" presente em tantos alimentos preparados. A hidrogenação completa do óleo é evitada porque o triacilglicerol completamente saturado é muito duro e quebradiço. Normalmente, o óleo vegetal é hidrogenado até que se obtenha um semissólido de consistência atraente. Uma vantagem comercial da hidrogenação parcial é fornecer à gordura uma vida mais longa na prateleira. Os óleos poli-insaturados tendem a reagir através da autoxidação (Seção 10.11D), fazendo

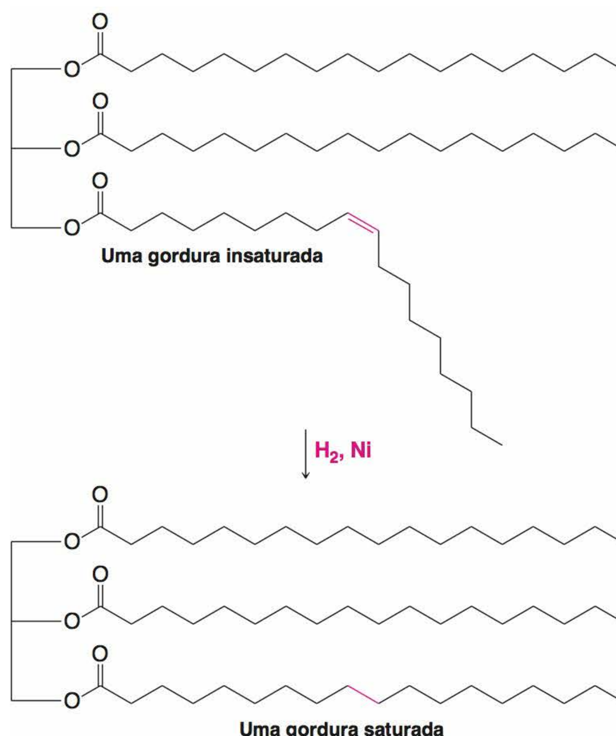


Figura 23.2 Dois triacilgliceróis típicos, um insaturado e outro saturado. A ligação dupla cis do triacilglicerol insaturado interfere na eficiência do empacotamento cristalino e proporciona a uma gordura insaturada possuir um ponto de fusão mais baixo. A hidrogenação da dupla ligação converte um triacilglicerol insaturado em um saturado.

com que eles se tornem rançosos. Entretanto, o problema com a hidrogenação parcial é que o catalisador isomeriza parte das ligações duplas do arranjo natural cis que não reagiram no arranjo trans, não natural, e se acumulam várias evidências de que as gorduras trans estão associadas a um risco crescente de doença cardiovascular.

23.2B Funções Biológicas dos Triacilgliceróis

A função primária dos triacilgliceróis nos animais é funcionar como uma reserva de energia. Quando os triacilgliceróis são convertidos em dióxido de carbono e água através de reações bioquímicas (ou seja, quando os triacilgliceróis são *metabolizados*), eles produzem mais que o dobro de quilocaloria por grama que os carboidratos ou proteínas. Isto se deve, em grande parte, à alta proporção de ligações carbono–hidrogênio por molécula.

Nos animais, células especializadas chamadas de **adipócitos** (células de gordura) sintetizam e armazenam triacilgliceróis. O tecido que contém essas células, o tecido adiposo, é mais abundante na cavidade abdominal e nas camadas subcutâneas. Os homens têm um conteúdo de gordura de aproximadamente 21% e as mulheres, aproximadamente 26%. Esse conteúdo de gordura é suficiente para nos permitir sobreviver à fome por 2–3 meses. Diferentemente, o glicogênio, nossa reserva de carboidratos, pode nos fornecer apenas um dia de nossas necessidades de energia.

Todos os triacilgliceróis saturados do corpo, e alguns dos insaturados, podem ser sintetizados a partir de carboidratos e proteínas. Entretanto, determinados ácidos graxos poli-insaturados são essenciais na alimentação de animais superiores.

A quantidade de gordura na alimentação, especialmente a proporção de gordura saturada, tem sido por muitos anos um assunto importante na área de saúde. Existem fortes evidências de que o excesso de gordura saturada na alimentação é um fator no desenvolvimento de doença cardíaca e do câncer.



A QUÍMICA DE ...

Olestra e Outros Substitutos da Gordura

O olestra é um substituto comercial da gordura com caloria zero com a aparência e o sabor das gorduras naturais. Ele é um composto sintético cuja estrutura envolve uma nova combinação de componentes naturais. A parte principal do olestra é derivada da sacarose, o açúcar refinado comum. De seis a oito dos grupos hidroxila na estrutura da sacarose têm ácidos carboxílicos de cadeia longa (ácidos graxos) unidos neles através de ligações éster. O comprimento destes ácidos graxos varia de C_8 a C_{22}. Na síntese industrial do olestra, estes ácidos graxos derivam do óleo de semente de algodão ou do óleo de soja.

A presença de ésteres de ácidos graxos no olestra confere a ele o sabor e as propriedades culinárias de uma gordura ordinária. Contudo, o olestra não é digestível como uma gordura típica. Isto é porque o volume estéreo do olestra o torna inaceitável às enzimas que catalisam a hidrólise de gorduras ordinárias. O olestra passa através do trato digestivo sem modificações e consequentemente não adiciona calorias à alimentação. No entanto, à medida que ele faz isso, o olestra associa-se e carrega algumas das vitaminas solúveis em gordura, ou seja, as vitaminas A, D, E, e K. Os alimentos preparados com olestra são completados com essas vitaminas para compensar quaisquer perdas que possam resultar da extração delas pelo olestra. Estudos conduzidos desde a aprovação do olestra têm demonstrado que as pessoas não relatam efeitos de incômodos digestivos maiores quando comem salgadinhos Olean (a marca registrada para o olestra) do que quando eles comem salgadinhos preparados com gordura comum.

Muitos outros substitutos da gordura têm recebido consideração. Dentre estes estão os ésteres poligliceróis, os quais, presumivelmente por causa de seu volume estéreo, também não seriam digeridos, como o poliéster olestra. Outra abordagem para as gorduras de baixa caloria, já em utilização comercial, envolve a substituição de alguns ácidos carboxílicos de cadeia longa na matriz de glicerol por ácidos carboxílicos de cadeia curta ou média (C_2 a C_4). Estes compostos fornecem menos calorias porque cada grupo CH_2 que está ausente no éster de glicerol (quando comparados aos ácidos graxos de cadeia longa) reduz a quantidade de energia (calorias) liberada quando aquele composto é metabolizado. O teor calórico de um determinado éster de glicerol pode ser basicamente adaptado para fornecer a quantidade de caloria desejada, simplesmente ajustando a proporção de ácidos carboxílicos de cadeia longa em relação àqueles de cadeia média e curta. Outros substitutos da gordura são compostos baseados em carboidrato e proteína. Estes materiais agem gerando uma resposta gustativa similar àquela da gordura, mas por várias razões produzem menos calorias.

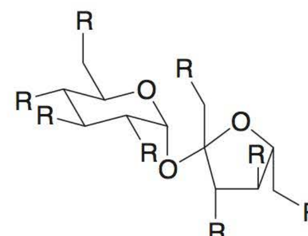
(A estrutura olestra utilizada com permissão do Journal of Chemical Education, Vol. 74, No. 4, 1997, p. 370–372; copyright © 1997, Division of Chemical Education, Inc.)



Um produto alimentício feito com olestra.



Olestra.

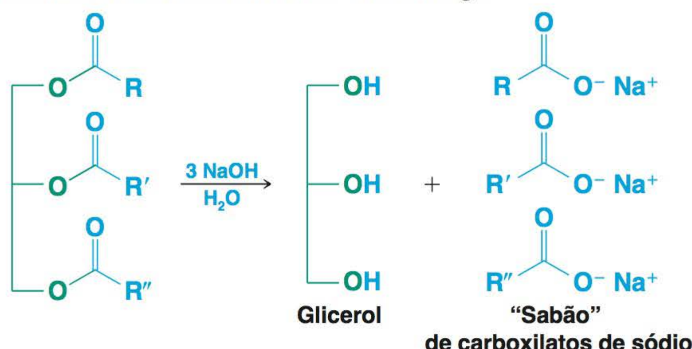


Olestra
de seis a oito dos grupos R são ésteres de ácidos graxos, os restantes são grupos hidroxila.

Estrutura do olestra adaptado com permissão do *Journal of Chemical Education*, Vol. 74, N.º 4, 1997, p. 370–372. Copyright 1997, Division of Chemical Education, Inc.

23.2C Saponificação de Triacilgliceróis

- A **saponificação** é a hidrólise alcalina de triacilgliceróis, que conduz ao glicerol e a uma mistura de ácidos carboxílicos de cadeia longa:



Esses sais de ácidos carboxílicos de cadeia longa são os **sabões**, e essa reação de saponificação é a maneira pela qual a maioria dos sabões são fabricados. As gorduras e óleos são fervidos em hidróxido de sódio aquoso até que a hidrólise esteja completa. A adição de cloreto de sódio à mistura faz então com que o sabão precipite. (Após o sabão ter sido separado, o glicerol pode ser isolado da fase aquosa através de destilação.) Os sabões crus são normalmente purificados através de várias precipitações repetidas. Os perfumes podem ser adicionados se um sabonete é o produto desejado. A areia, o carbonato de sódio e outros agregados minerais podem ser adicionados para se produzir um sabão de polimento, e pode-se injetar ar no sabão fundido se o fabricante desejar comercializar um sabão que flutue.

Os sais de sódio de ácidos carboxílicos de cadeia longa (sabões) são quase que completamente miscíveis em água. No entanto, eles não se dissolvem como poderíamos esperar, isto é, como íons individuais. Exceto em soluções muito diluídas, os sabões existem como **micelas** (Fig. 23.3). As micelas de sabão são aglomerados geralmente esféricos de ânions carboxilatos que estão dispersos por toda a fase aquosa. Os ânions carboxilato são empacotados unidos, com seus grupos carboxilatos carregados negativamente (e, portanto, *polares*) na superfície e com suas cadeias de hidrocarboneto apolares no interior. Os íons sódio estão dispersos por toda a fase aquosa como íons individuais solvatados.

A formação de micela explica o fato de os sabões se dissolverem em água. As cadeias alquila apolares (e, portanto, **hidrofóbicas**) do sabão permanecem em um ambiente apolar — no interior da micela. Os grupos carboxilatos polares (e, consequentemente, **hidrofílicos**) estão expostos a um ambiente polar — o da fase aquosa. Uma vez que as superfícies das micelas são carregadas negativamente, as micelas individuais repelem-se uma com as outras e permanecem dispersas na fase aquosa.

Os sabões funcionam como "removedores de sujeira" de uma maneira similar. A maior parte das partículas de sujeira (por exemplo, sobre a pele) tornam-se rodeadas por uma camada de óleo ou gordura. As moléculas de água sozinhas são incapazes de dispersar esses glóbulos gordurosos porque elas são incapazes de penetrar a camada oleosa e separar as partículas individuais umas das outras ou da superfície à qual elas estão agarradas. No entanto, as soluções de sabão *são* capazes de separar as partículas individuais porque suas cadeias hidrocarbônicas podem se "dissolver" na camada oleosa (Fig. 23.4). À medida que isso acontece, cada partícula individual cria uma camada mais externa de ânions carboxílicos e se apresenta à fase aquosa um exterior muito mais compatível — uma superfície

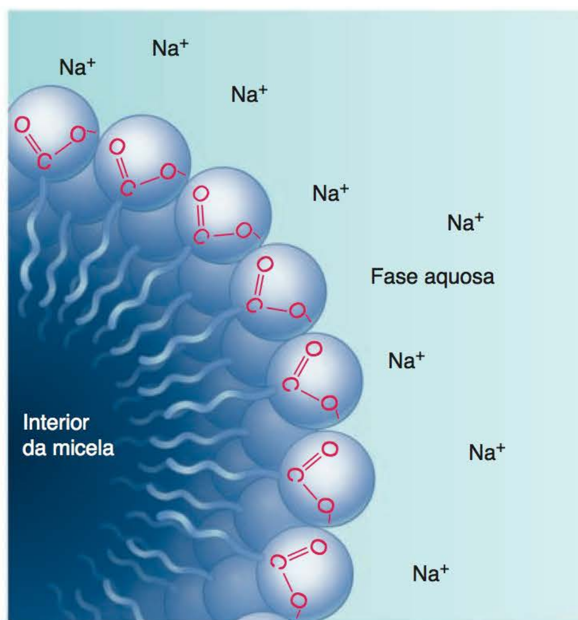


Figura 23.3 Uma parte de uma micela de sabão mostrando sua interface com o meio dispersante polar. (Reimpresso com permissão de John Wiley & Sons, Inc., de Karp, G., *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*, Quarta Edição, Copyright 1999.)

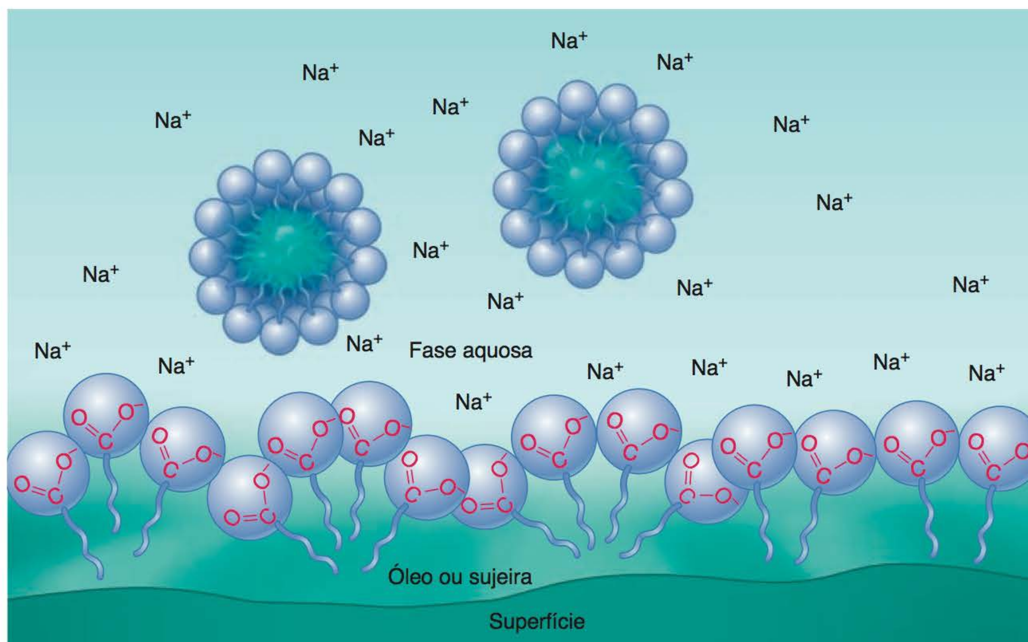


Figura 23.4 Dispersão de um material hidrofóbico (por exemplo, óleo, graxa ou gordura) por um sabão. (Adaptado com permissão de John Wiley and Sons, Inc. de Karp, G., *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*, Quarta Edição, Copyright 1999.)

polar. Os glóbulos individuais agora se repelem e assim tornam-se dispersos por toda a fase aquosa. Logo em seguida, eles escorrem pelo ralo.

Os detergentes sintéticos (Fig. 23.5) funcionam da mesma maneira que os sabões; eles têm longas cadeias alquílicas apolares com grupos polares na extremidade. Os grupos polares da maioria dos detergentes sintéticos são sulfonatos de sódio ou sulfatos de sódio. (Em outros tempos, foi feita a utilização extensiva de detergentes sintéticos com grupos alquila altamente ramificados. Esses detergentes mostraram ser não biodegradáveis e sua utilização foi interrompida.)

Os detergentes sintéticos oferecem uma vantagem sobre os sabões; eles funcionam bem em água "dura", isto é, em água contendo íons Ca^{2+}, Fe^{2+}, Fe^{3+} e Mg^{2+}. Os sais de cálcio, ferro e magnésio de alcanossulfonatos e hidrogenossulfatos de alquila são altamente

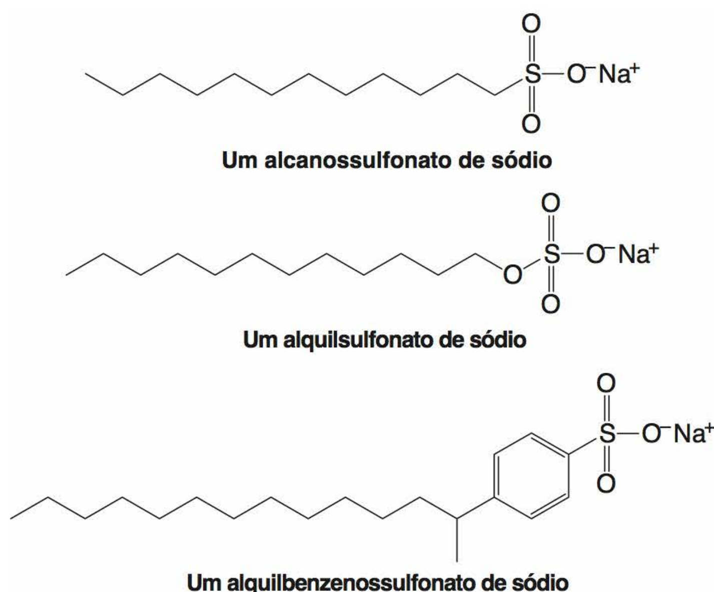


Figura 23.5 Detergentes sintéticos típicos.

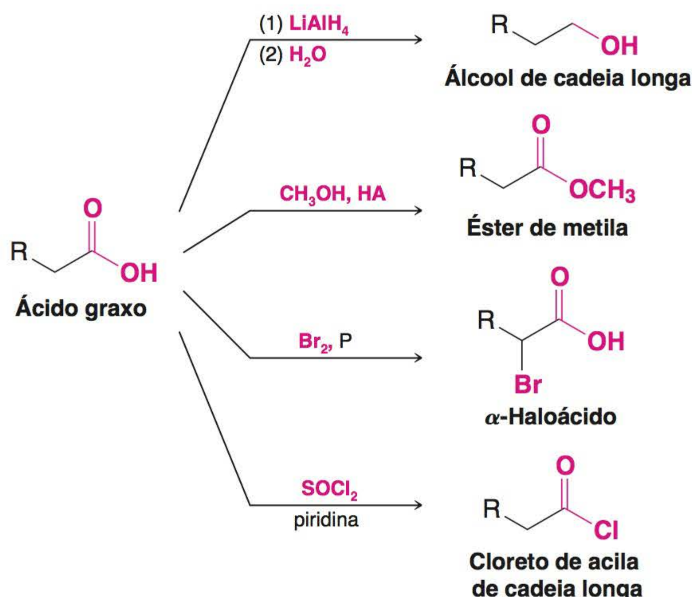
solúveis em água, e assim os detergentes sintéticos permanecem em solução. Os sabões, ao contrário, formam precipitados — o anel em torno da banheira — quando eles são utilizados em água dura.

23.2D Reações do Grupo Carboxílico dos Ácidos Graxos

Os ácidos graxos, como seria de esperar, realizam reações típicas de ácidos carboxílicos (veja o Capítulo 17). Eles reagem com $LiAlH_4$ para formar alcoóis, com alcoóis e ácido mineral para formar ésteres, e com cloreto de tionila para formar cloretos de acila:

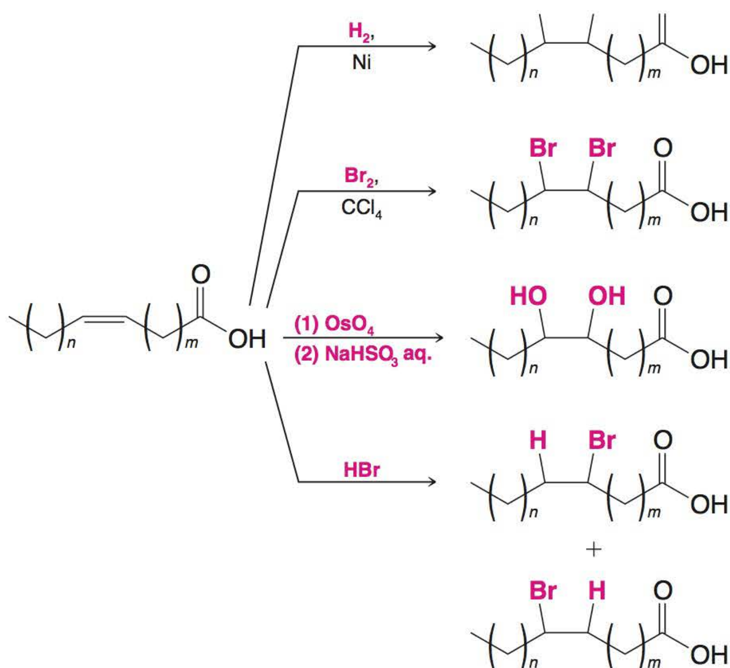
Dica Útil

As reações apresentadas nas Seções 23.2D e 23.2E no contexto dos ácidos graxos são as mesmas daquelas que estudamos em capítulos anteriores com respeito aos ácidos carboxílicos e alquenos.



23.2E Reações da Cadeia Alquenila de Ácidos Graxos Insaturados

As ligações duplas das cadeias de carbono de ácidos graxos sofrem reações características de adição de alqueno (veja os Capítulos 7 e 8):



Problema de Revisão 23.1

(a) Quantos estereoisômeros são possíveis para o ácido 9,10-dibromo-hexadecanoico?

(b) A adição de bromo ao ácido palmitoleico produz basicamente um conjunto de enantiômeros, o ácido (±)-*treo*-9,10-dibromoexadecanoico. A adição de bromo é uma adição anti à ligação dupla (ou seja, ela aparentemente ocorre através de um íon intermediário bromônio). Levando-se em consideração a estereoquímica cis da ligação dupla do ácido palmitoleico e a estereoquímica da adição de bromo, escreva as estruturas tridimensionais para os ácidos (±)-*treo*-9,10-dibromo-hexadecanoicos.

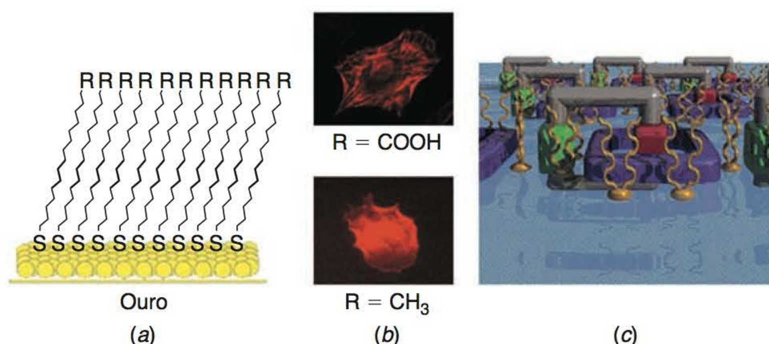


A QUÍMICA DE ...

Monocamadas Auto-organizadas — Lipídios na Ciência dos Materiais e na Bioengenharia

O gráfico mostrado adiante (a) representa uma monocamada auto-organizada de moléculas de alcanotiol numa superfície de ouro. As moléculas de alcanotiol formam espontaneamente uma camada que é da espessura de uma molécula (uma monocamada) porque elas são presas à superfície do ouro em uma extremidade através de uma ligação covalente ao metal e porque as forças intermoleculares de van der Waals entre as cadeias longas de alcano fazem com que elas se alinhem próximas umas das outras em uma orientação aproximadamente perpendicular à superfície do ouro. Muitos pesquisadores estão explorando as monocamadas auto-organizadas (MAO) para a preparação de superfícies que têm usos específicos na medicina, na computação e nas telecomunicações. Um exemplo na engenharia biomédica, que pode levar a vantagens em cirurgias, envolve testar as células para a resposta delas às MAO com diferentes grupos terminais. Variando a estrutura do grupo terminal exposto da monocamada, pode ser possível criar materiais que têm afinidade ou resistência contra a ligação da célula (b). Tais propriedades seriam úteis em transplantes de órgãos para inibir a rejeição pelas células do sistema imune ou em cirurgias de próteses onde a ligação do tecido ao dispositivo artificial é desejada.

As monocamadas chamadas de filmes de Langmuir–Blodgett (LB) também envolvem a auto-organização de moléculas em uma superfície. No entanto, neste caso as moléculas não se tornam ligadas covalentemente à superfície. Esses filmes LB são inerentemente menos estáveis do que as monocamadas covalentemente ligadas, mas eles têm características que são úteis para determinadas aplicações em nanotecnologia. Por exemplo, um filme LB feito de fosfolipídio (Seção 23.6) e moléculas de catenano foi utilizado na fabricação de rede de interruptores moleculares que abordamos em "A Química de . . . Motores e Interruptores Moleculares em Escala Nanométrica" (Capítulo 4). Esta monocamada LB (c) foi formada na interface água–ar, onde os grupos terminais polares fosfato dos fosfolipídios se enterram na água e a cauda de carbono hidrofóbico projeta-se para o ar. Entremeadas entre eles estavam as moléculas de catenano. Nas etapas posteriores, essa monocamada era alçada da superfície água–ar e transferida para uma superfície sólida de ouro.



(*a*) Uma monocamada auto-organizada de moléculas de alcanotiol sobre uma superfície de ouro (R = CH_3 ou COOH). (b) Disseminação da célula de fibroblasto Swiss 3T3 aplicada sobre uma monocamada auto-organizada com terminação COOH (em cima) indica uma efetiva sinalização sobre a superfície. A célula do fibroblasto sobre uma monocamada com terminação CH_3 (embaixo) se enrola para fora da superfície. As células foram tingidas com uma toxina marcada com rodamina que se liga na actina filamentosa e, então, foram reveladas através de luz fluorescente. (c) Um filme de Langmuir–Blodgett (LB) formado de moléculas de fosfolipídio (cor dourada) e moléculas de catenano (púrpura e cinza com grupos verdes e vermelhos) em uma interface ar–água. (Imagem dos dispositivos interruptores baseados em moléculas entrelaçadas reimpressa com a permissão de Pease, A.R., Jeppensen, J.E., et al., *Accounts of Chemical Research*, Vol. 34, No. 6, p. 433, Figura 8C, junho de 2001. Copyright 2001 American Chemical Society.)

23.3 *Terpenos e Terpenoides*

As pessoas têm isolado compostos orgânicos de vegetais desde a antiguidade. Através do aquecimento suave ou através de destilação de vapor de determinados materiais vegetais, pode-se obter misturas de compostos odoríferos, conhecidos como **óleos essenciais**. Esses compostos têm tido uma variedade de utilizações, especialmente na medicina antiga e na fabricação de perfumes.

À medida que a ciência da química orgânica se desenvolveu, os químicos separaram os vários componentes dessas misturas e determinaram suas fórmulas moleculares e, mais tarde, suas fórmulas estruturais. Mesmo hoje estes produtos naturais oferecem problemas desafiantes para os químicos interessados na determinação de estrutura e síntese. Pesquisas nesta área têm também nos fornecido informações importantes sobre as maneiras pelas quais os próprios vegetais sintetizam esses compostos.

Dica Útil

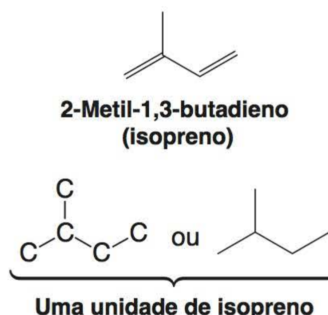
A biossíntese do terpeno foi descrita no Tópico Especial E.

- Os hidrocarbonetos conhecidos de modo geral como **terpenos** e os compostos contendo oxigênio chamados de **terpenoides** são os constituintes mais importantes dos óleos essenciais.
- Muitos terpenos têm cadeias de 10, 15, 20 ou 30 átomos de carbono e são classificados da seguinte maneira:

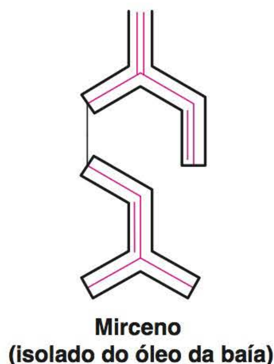
Número de Átomos de Carbono	Classe
10	Monoterpenos
15	Sesquiterpenos
20	Diterpenos
30	Triterpenos

- Podem-se considerar os terpenos como constituídos de duas ou mais unidades C_5 conhecidas como **unidades de isopreno**. O isopreno é o 2-metil-1,3-butadieno.

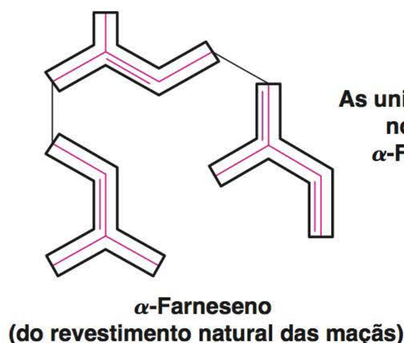
O isopreno e a unidade de isopreno podem ser representados de várias maneiras:



Sabemos agora que os vegetais não sintetizam terpenos a partir do isopreno (veja o Tópico Especial E, no site da LTC Editora). Entretanto, o reconhecimento da unidade de isopreno como um componente da estrutura dos terpenos foi de grande ajuda na elucidação de suas estruturas. Podemos ver como ao examinarmos as seguintes estruturas:



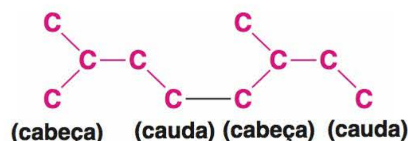
Mirceno
(isolado do óleo da baía)



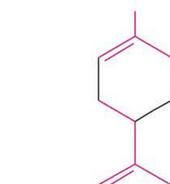
α-Farneseno
(do revestimento natural das maçãs)

As unidades de isopreno no mirceno e no *α*-Farneseno estão delineadas.

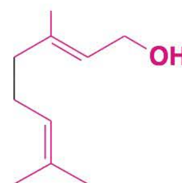
Através dos croquis das fórmulas anteriores, podemos ver que o monoterpeno (mirceno) possui duas unidades de isopreno; o sesquiterpeno (α-farneseno) possui três. Em ambos os compostos as unidades de isopreno são unidas no modo cabeça-cauda:



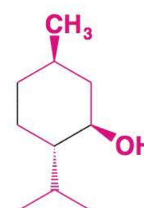
Muitos terpenos também têm unidades de isopreno unidas em anéis, e outros (terpenoides) contêm oxigênio:


Limoneno
do óleo de limão e laranja)


β-Pineno
(do óleo de terebintina)



Geraniol
(das rosas e outras flores)



Mentol
(da menta)

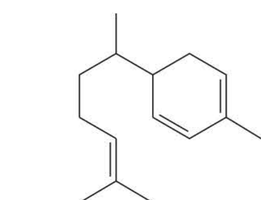
Problema Resolvido 23.1

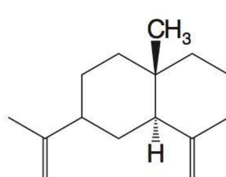
A hidrogenação do sesquiterpeno cariofileno produz um composto com fórmula molecular $C_{15}H_{28}$. Que informação isto oferece sobre a estrutura do cariofileno?

ESTRATÉGIA E RESPOSTA O cariofileno possui a fórmula molecular $C_{15}H_{24}$ e, portanto, um índice de deficiência em hidrogênio (IDH) de 4. Sua reação com dois equivalentes molares de hidrogênio sugere que o cariofileno tem ligações duplas ou uma ligação tripla, contando de duas das quatro unidades de deficiência em hidrogênio. As duas unidades restantes de deficiência em hidrogênio são decorrentes dos anéis. (A estrutura do cariofileno é dada no Problema de Revisão 23.2.)

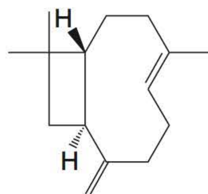
Problema de Revisão 23.2

(a) Mostre as unidades de isopreno em cada um dos seguintes terpenos. **(b)** Classifique cada um deles como monoterpeno, sesquiterpeno, diterpeno, e assim por diante.

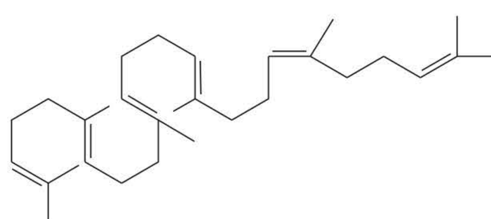

Zingibereno
(do óleo de gengibre)



β-Selineno
(do óleo de aipo)



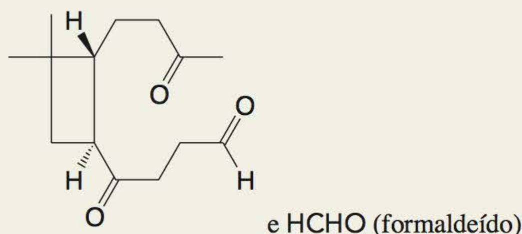
Cariofileno
(do óleo de cravo)


Esqualeno
(do óleo de fígado de tubarão)

Problema Resolvido 23.2

Que produtos você esperaria obter se o cariofileno fosse submetido à ozonólise seguido por tratamento com sulfeto de dimetila?

RESPOSTA



e HCHO (formaldeído)

Problema de Revisão 23.3

Quais produtos você esperaria obter em se cada um dos seguintes terpenos fosse submetido à ozonólise e subsequente tratamento com sulfeto de dimetila?

(a) Mirceno **(c)** α-Farneseno **(e)** Esqualeno
(b) Limoneno **(d)** Geraniol

Problema de Revisão 23.4

Dê as fórmulas estruturais para os produtos que você esperaria obter das seguintes reações:

(a) β-Pineno $\xrightarrow{KMnO_4,\ calor}$

(b) Zingiberene $\xrightarrow{H_2,\ Pt}$

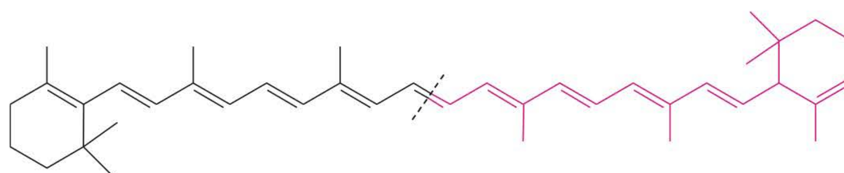
(c) Cariofileno $\xrightarrow{HCl}$

(d) β-Selineno $\xrightarrow[(2)\ H_2O_2,\ OH^-]{(1)\ BH_3:THF\ (2\ equiv.)}$

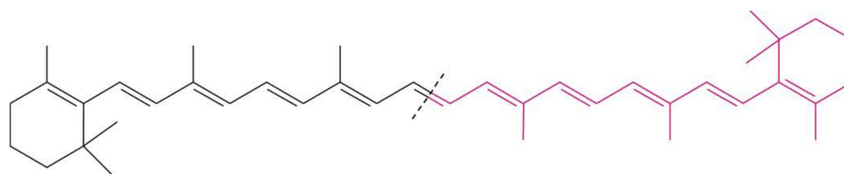
Problema de Revisão 23.5

Qual teste químico simples você poderia utilizar para fazer a distinção entre o geraniol e o mentol?

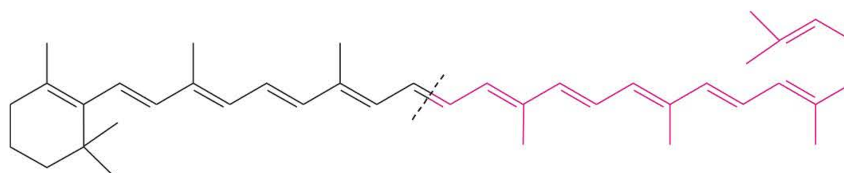
Os carotenos são tetraterpenos. Eles podem ser imaginados como dois diterpenos unidos no modo cauda-cauda:



α-Caroteno

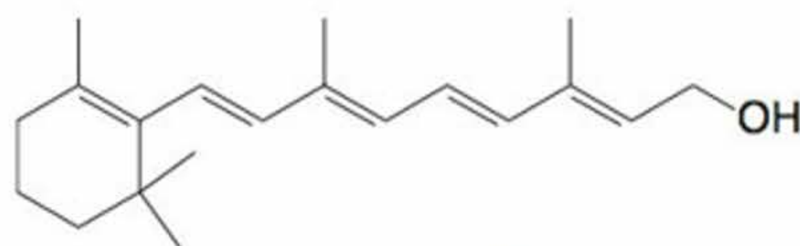


β-Caroteno



γ-Caroteno

Os carotenos estão presentes em quase todos os vegetais verdes. Nos animais, todos os três carotenos servem como precursores para a vitamina A, porque todos eles podem ser convertidos em vitamina A pelas enzimas no fígado.

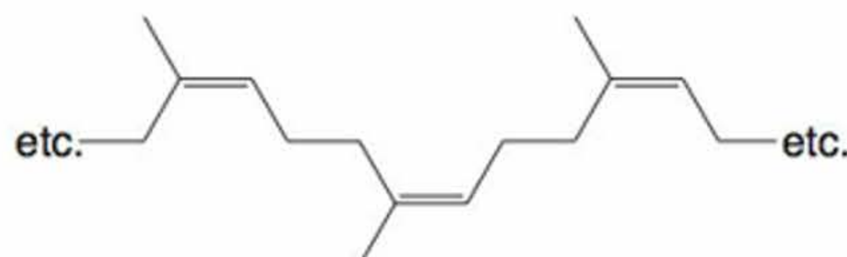


Vitamina A

Nessa conversão, uma molécula de β-caroteno produz duas moléculas de vitamina A: o α- e o γ-caroteno fornecem apenas uma molécula. A vitamina A é importante não apenas para a visão, mas também para outras funções. Por exemplo, os animais jovens cuja alimentação é deficiente em vitamina A não crescem. A vitamina A, o β-caroteno e a vitamina E ("A Química de … Antioxidantes", Seção 10.11) também são importantes antioxidantes solúveis em lipídios.

23.3A Borracha Natural

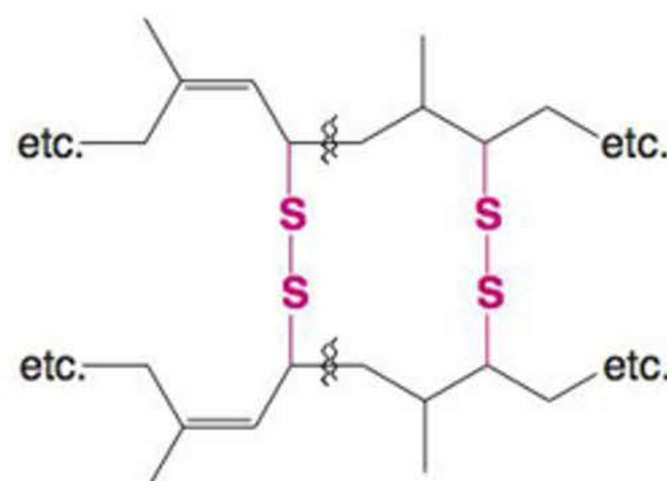
A borracha natural pode ser vista como um polímero de adição 1,4 do isopreno. Na realidade, a pirólise degrada a borracha natural em isopreno. A pirólise (do grego: *pyros*, fogo, + *lise*) é o aquecimento de uma substância na ausência de ar até que ela se decomponha. As unidades de isopreno da borracha natural são todas unidas no modo cabeça-cauda, e todas as ligações duplas são cis:



Borracha natural
(*cis*-1,4-poli-isopreno)

Os catalisadores de Ziegler–Natta (veja o Tópico Especial B no site da LTC Editora) tornam possível a polimerização do isopreno e a obtenção de um produto sintético que é idêntico à borracha obtida de fontes naturais.

A borracha natural pura é macia e pegajosa. Para ser útil, a borracha natural tem de ser *vulcanizada*. Na vulcanização, a borracha natural é aquecida com enxofre. Ocorre uma reação que produz uniões cruzadas entre as cadeias de *cis*-poli-isopreno e torna a borracha bem mais dura. O enxofre reage tanto nas ligações duplas quanto nos átomos de hidrogênio alílicos:



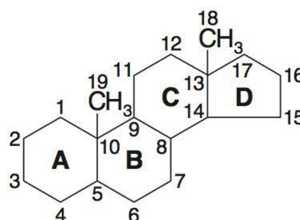
Borracha vulcanizada

23.4 Esteroides

As frações de lipídios obtidas de vegetais e animais contêm outro grupo importante de compostos conhecidos como **esteroides**. Os esteroides são "reguladores biológicos" importantes que quase sempre mostram efeitos fisiológicos drásticos quando eles são administrados aos organismos vivos. Dentre esses compostos importantes estão os hormônios sexuais masculino e feminino, os hormônios adrenocorticoides, as vitaminas D, os ácidos biliares e determinados venenos cardíacos.

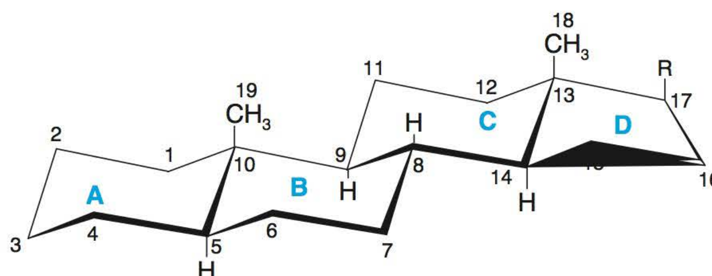
23.4A Estrutura e Nomenclatura Sistemática de Esteroides

Os esteroides são derivados do seguinte sistema de anel peridrociclopentanofenantreno:



Os átomos de carbono deste sistema de anel são numerados como mostrado. Os quatro anéis são designados por letras. Em muitos esteroides a junções dos anéis B,C e C,D são trans. Entretanto, a junção dos anéis A,B pode ser cis ou trans e esta possibilidade dá origem a dois grupos gerais de esteroides que têm as estruturas tridimensionais mostradas na Fig. 23.6.

Os grupos metila que estão ligados nos pontos da junção do anel (isto é, aqueles numerados como 18 e 19) são chamados de **grupos metila angulares**, e eles servem como importantes pontos de referência para as designações estereoquímicas. Os grupos metila angulares projetam-se para cima do plano geral do sistema de anel quando ele é escrito da maneira mostrada na Fig. 23.6. Por convenção, outros grupos que se localizam do mesmo lado geral da molécula que os grupos metila angulares (ou seja, do lado de cima) são designados **substituintes β** (esses são escritos como uma cunha sólida). Os grupos que se localizam geralmente na parte de baixo (ou seja, são trans aos grupos metila angulares) são designados **substituintes α** (esses são escritos como uma cunha tracejada). Quando as designações α e β são aplicadas ao átomo de hidrogênio na posição 5, o sistema de anel no qual a junção dos anéis A,B é trans torna-se a série 5α; o sistema de anel no qual a junção dos anéis A,B é cis torna-se a série 5β.



Dica Útil

Construa modelos moleculares das séries 5α e 5β de esteroides e os utilize para explorar as estruturas dos esteroides discutidos neste capítulo.

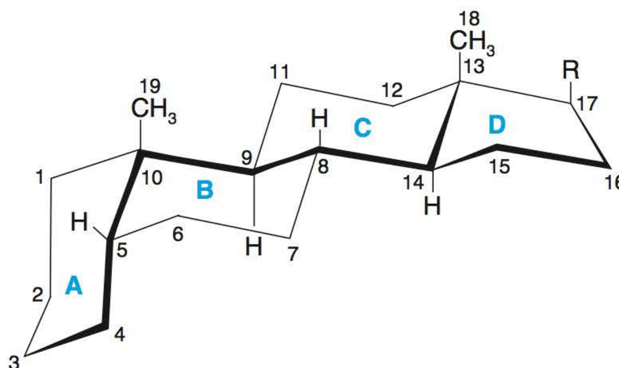


Figura 23.6 Os sistemas básicos de anéis das séries 5α e 5β de esteroides.

Problema de Revisão 23.6

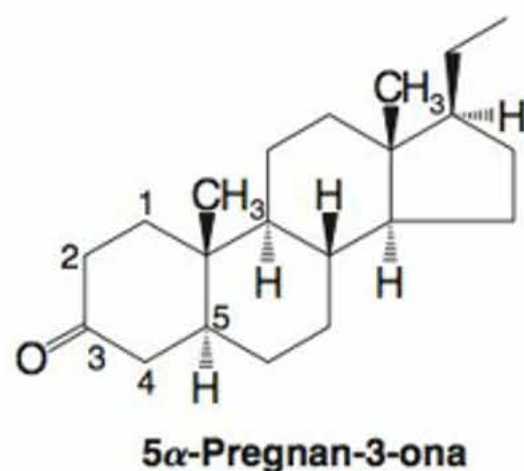
Desenhe os dois sistemas básicos de anéis fornecidos na Fig. 23.6 para as séries 5α e 5β mostrando todos os átomos de hidrogênio dos anéis ciclo-hexano. Nomeie cada átomo de hidrogênio como axial ou equatorial.

Na nomenclatura sistemática, a natureza do grupo R na posição 17 determina (principalmente) o nome base de um esteroide individual. Estes nomes são derivados dos nomes de hidrocarbonetos esteroides fornecidos na Tabela 23.3.

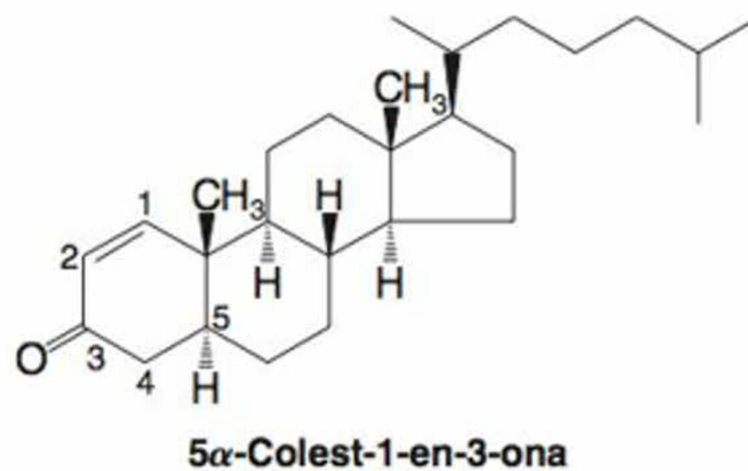
TABELA 23.3 Nomes de Hidrocarbonetos Esteroides

R	Nome
H	Androstano
H (com —H também substituindo —$\overset{19}{CH_3}$)	Estrano
20, 21	Pregnano
21, 20, 22, 23, 24	Colano
21, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27	Colestano

Os dois exemplos a seguir ilustram a maneira como esses nomes base são utilizados:



5α-Pregnan-3-ona



5α-Colest-1-en-3-ona

Veremos que muitos esteroides também têm nomes comuns e que os nomes dos hidrocarbonetos esteroides fornecidos na Tabela 23.3 são derivados desses nomes comuns.

Problema de Revisão 23.7

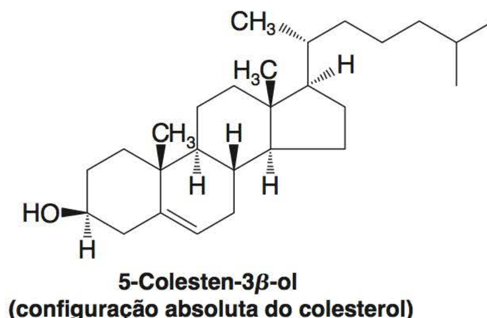
(a) A androsterona, um hormônio sexual masculino secundário, tem o nome sistemático 3α-hidroxi-5α-androstan-17-ona. Dê uma fórmula tridimensional para a androsterona.
(b) O noretinodrel, um esteroide sintético que tem sido utilizado largamente em anticoncepcionais orais, tem o nome sistemático 17α-etinil-17β-hidroxi-5(10)-estren-3-ona. Dê uma fórmula tridimensional para o noretinodrel.

23.4B Colesterol

O colesterol, um dos esteroides naturais mais abundantes, pode ser isolado por extração de quase todos os tecidos animais. Os cálculos biliares humanos são uma fonte particularmente rica.

O colesterol foi primeiramente isolado em 1770. Na década de 1920, dois químicos alemães, Adolf Windaus (University of Göttingen) e Heinrich Wieland (University of Munich), foram responsáveis por delinear uma estrutura para o colesterol; eles receberam os Prêmios Nobel por seus trabalhos em 1927 e 1928.*

Parte da dificuldade em assinalar uma estrutura absoluta para o colesterol é que ele contém *oito* centros de quiralidade tetraédricos. Essa característica significa que das 2^8, ou 256, formas estereoisoméricas possíveis da estrutura básica, apenas uma é a do colesterol (veja ao lado).



5-Colesten-3β-ol (configuração absoluta do colesterol)

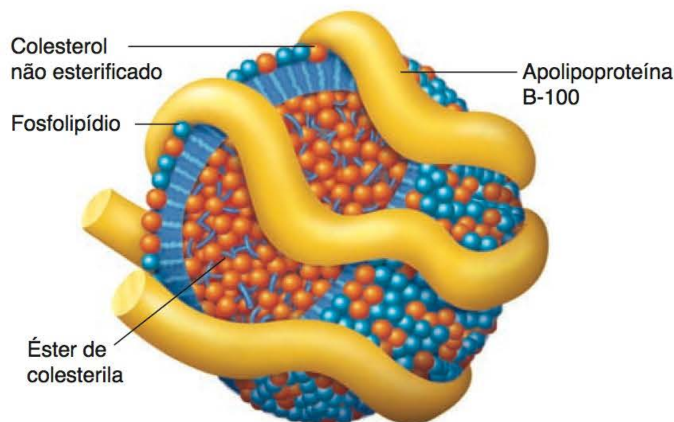
Problema de Revisão 23.8

Atribua com asteriscos os oito centros de quiralidade do colesterol.

O colesterol é extensamente encontrado no corpo humano, mas nem todas as funções biológicas do colesterol são conhecidas até agora. Sabe-se que o colesterol serve como um intermediário na biossíntese de todos os esteroides do organismo. O colesterol, por essa razão, é essencial à vida. Entretanto, não precisamos ter o colesterol em nossa alimentação porque nosso organismo pode sintetizar tudo o que precisamos. Quando ingerimos colesterol, nosso organismo sintetiza menos do que se não o tivéssemos consumido, mas o colesterol total é mais do que se não tivéssemos ingerido nada. Há muito mais colesterol presente no organismo do que o necessário para a biossíntese de esteroide. Os altos níveis de colesterol no sangue têm sido envolvidos no desenvolvimento de arteriosclerose (endurecimento das artérias) e nos ataques de coração que ocorrem quando as placas contendo colesterol bloqueiam as artérias do coração. Pesquisas importantes estão sendo conduzidas na área do metabolismo do colesterol com a esperança de encontrar caminhos para minimizar os níveis de colesterol através do uso de ajustes de dieta alimentar ou medicamentos.

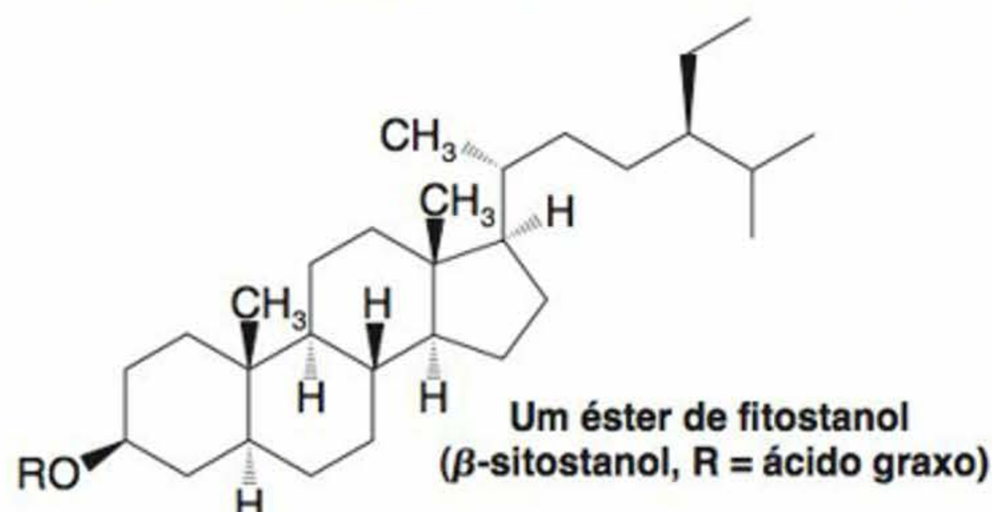
É importante observar que, na linguagem comum, "colesterol" não se refere necessariamente apenas ao composto puro que os químicos chamam de colesterol, mas geralmente refere-se às misturas que contêm colesterol, outros lipídios e proteínas. Esses agregados são chamados de quilomícrons, lipoproteínas de alta densidade (HDL) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL). Eles têm estruturas que geralmente lembram as micelas globulares e são veículos através dos quais o colesterol é transportado pelo ambiente aquoso do organismo. Os grupos hidrofílicos de suas proteínas, fosfolipídios constituintes e os substituintes hidroxila do colesterol estão orientados para fora no sentido do meio aquoso de tal forma a facilitar o transporte dos lipídios através do sistema circulatório. Os HDL (o chamado "colesterol bom") transportam os lipídios dos tecidos para o fígado para a degradação e excreção. O LDL ("colesterol ruim") transporta os lipídios biossintetizados do fígado para os tecidos (veja a Fig. 23.7). Os quilomícrons transportam lipídios alimentares dos intestinos para os tecidos.

Figura 23.7 Um LDL, mostrando um centro de ésteres de colesterol e uma casca de fosfolipídios e colesterol não esterificado (grupos hidroxila expostos), envolto em uma apolipoproteína. Os grupos terminais fosfolipídicos e os resíduos hidrofílicos da proteína sustentam a compatibilidade aquosa das partículas de LDL. (Reimpresso com permissão de John Wiley & Sons, Inc., de Voet, D. e Voet, J. G., *Biochemistry*, Segunda Edição, © 1995 Voet, D. e Voet, J. G.)



* A estrutura original proposta por Windaus e Wieland estava incorreta. Isto tornou-se evidente em 1932 com os estudos de difração de raios X feitos pelo físico britânico J. D. Bernal. Até o final de 1932, entretanto, cientistas ingleses e o próprio Wieland, utilizando os resultados de Bernal, foram capazes de delinear a estrutura correta do colesterol.

Sabe-se agora que determinados compostos relacionados com os esteroides e derivados de vegetais diminuem o colesterol total no sangue quando utilizados nas formas alimentares aprovadas pela agência de controle de medicamentos dos Estados Unidos (FDA). Chamados de fitostanóis e fitosteróis, estes compostos patenteados agem através da inibição da absorção intestinal do colesterol alimentar. Eles são comercializados como alimentos na forma de pastas comestíveis. Um exemplo de um fitostanol é mostrado aqui.

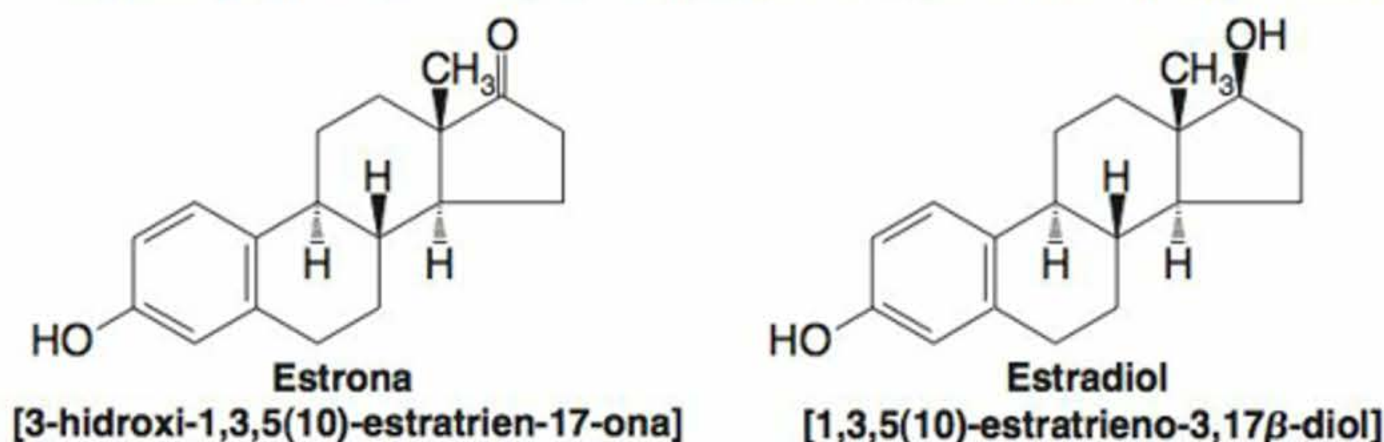


Um éster de fitostanol
(β-sitostanol, R = ácido graxo)

23.4C Hormônios Sexuais

Os hormônios sexuais podem ser classificados em três grupos principais: (1) os hormônios sexuais femininos, ou **estrógenos**; (2) os hormônios sexuais masculinos, ou **andrógenos**; e (3) os hormônios da gravidez, ou **progestinas**.

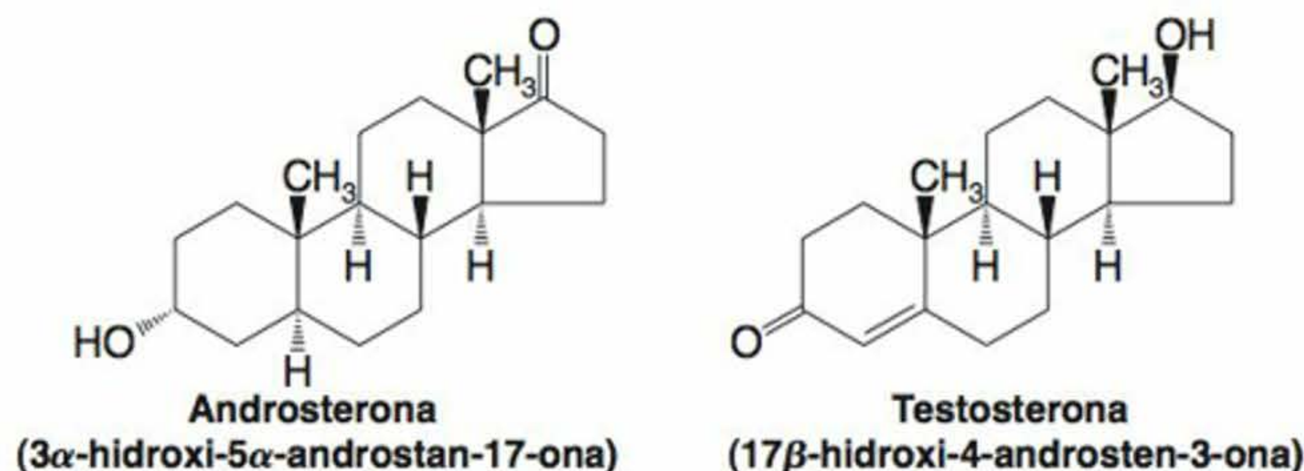
O primeiro hormônio sexual a ser isolado foi um estrógeno, a *estrona*. Trabalhando independentemente, Adolf Butenandt (na Alemanha, na University of Göttingen) e Edward Doisy (nos Estados Unidos, na Saint Louis University) isolaram a estrona da urina de mulheres grávidas. Eles publicaram suas descobertas em 1929. Mais tarde, Doisy foi capaz de isolar o estrógeno muito mais potente, o *estradiol*. Nesta pesquisa, Doisy teve que extrair *4 toneladas* de ovários de porcas para obter apenas 12 mg de estradiol. Ficou claro que o estradiol é o verdadeiro hormônio sexual feminino e a estrona é uma forma metabolizada do estradiol que é excretada.



Estrona [3-hidroxi-1,3,5(10)-estratrien-17-ona]
Estradiol [1,3,5(10)-estratrieno-3,17β-diol]

O estradiol é secretado pelos ovários e promove o desenvolvimento das características femininas secundárias que aparecem no início da puberdade. Os estrógenos também estimulam o desenvolvimento das glândulas mamárias durante a gravidez e induzem o estro (cio) nos animais.

Em 1931, Butenandt e Kurt Tscherning isolaram o primeiro andrógeno, a *androsterona*. Eles foram capazes de obter 15 mg desse hormônio extraindo aproximadamente 15.000 L de urina masculina. Logo depois (em 1935), Ernest Laqueur (na Holanda) isolou outro hormônio sexual masculino, a *testosterona*, a partir de testículos de touro. Logo se tornou claro que a testosterona é o verdadeiro hormônio sexual masculino e que a androsterona é uma forma metabolizada da testosterona que é excretada na urina.



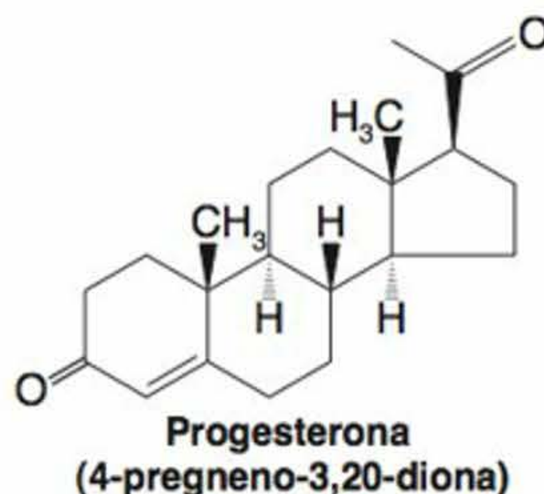
Androsterona (3α-hidroxi-5α-androstan-17-ona)
Testosterona (17β-hidroxi-4-androsten-3-ona)

A testosterona, secretada pelos testículos, é o hormônio que promove o desenvolvimento das características masculinas secundárias: o crescimento de pelos no rosto e no corpo, o engrossamento da voz, o desenvolvimento muscular e a maturação dos órgãos sexuais masculinos.

A testosterona e o estradiol, portanto, são os compostos químicos a partir dos quais a "masculinidade" e a "feminilidade" são derivadas. É especialmente interessante examinar suas fórmulas estruturais e ver quão ligeiramente estes dois compostos se diferem. A testosterona tem um grupo metila angular na junção dos anéis A,B que está ausente no estradiol. O anel A do estradiol é um anel benzênico e, como resultado, o estradiol é um fenol. O anel A da testosterona contém um grupo ceto α,β-insaturado.

Problema de Revisão 23.9

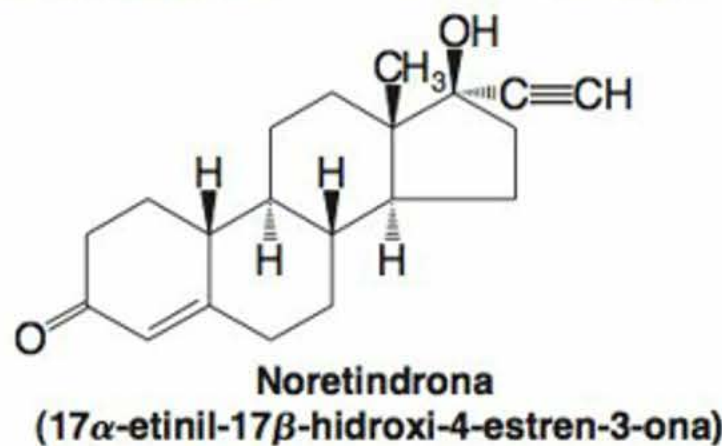
Os estrógenos (estrona e estradiol) são facilmente separados dos andrógenos (androsterona e testosterona) com base em uma de suas propriedades químicas. Qual é a propriedade e como tal separação poderia ser realizada?



Progesterona
(4-pregneno-3,20-diona)

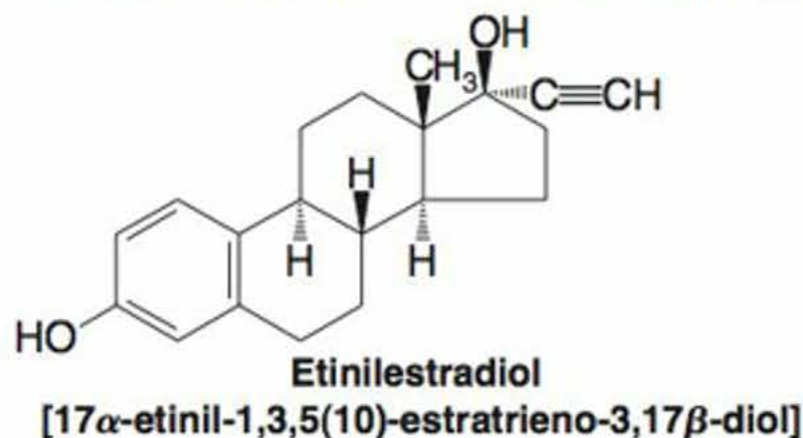
A progesterona é a mais importante *progestina* (hormônio da gravidez). Após ocorrer a ovulação, o restante do folículo ovariano rompido (chamado de *corpo lúteo*) começa a secretar progesterona. Esse hormônio prepara o forramento do útero para a implantação do óvulo fertilizado, e a secreção contínua de progesterona é necessária para completar a gravidez. (A progesterona é secretada pela placenta depois que a secreção pelo corpo lúteo diminui.)

A progesterona *também suprime a ovulação* e ela é o agente químico que aparentemente explica o fato de que a mulher grávida não possa engravidar novamente enquanto grávida. Foi esta observação que levou à busca de progestinas sintéticas que poderiam ser utilizadas como anticoncepcionais orais. (A própria progesterona requer doses muito grandes para ser eficiente na supressão da ovulação quando administradas por via oral porque ela é degradada no trato intestinal.) Uma variedade de compostos deste tipo foi desenvolvida e tem sido amplamente utilizada atualmente. Além do noretinodrel (veja o Problema de Revisão 23.7), outra progestina sintética extensamente utilizada é seu isômero de ligação dupla, a *noretindrona*:



Noretindrona
(17α-etinil-17β-hidroxi-4-estren-3-ona)

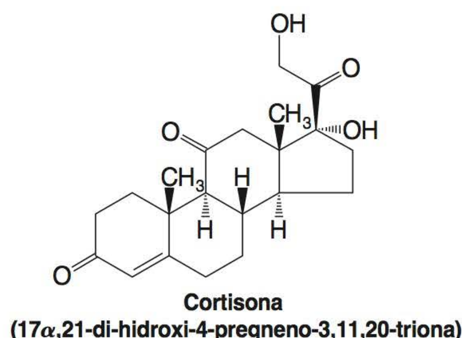
Os estrógenos sintéticos também foram desenvolvidos e são frequentemente utilizados em anticoncepcionais orais em combinação com as progestinas sintéticas. Um estrógeno sintético muito potente é o composto chamado de *etinilestradiol* ou *novestrol*:



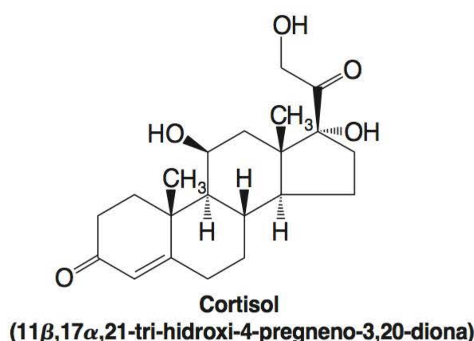
Etinilestradiol
[17α-etinil-1,3,5(10)-estratrieno-3,17β-diol]

23.4D Hormônios Adrenocorticais

No mínimo 28 hormônios diferentes foram isolados do córtex adrenal, parte das glândulas adrenais que se localizam acima dos rins. Incluídos nesse grupo estão os dois esteroides a seguir:



Cortisona
(17α,21-di-hidroxi-4-pregneno-3,11,20-triona)



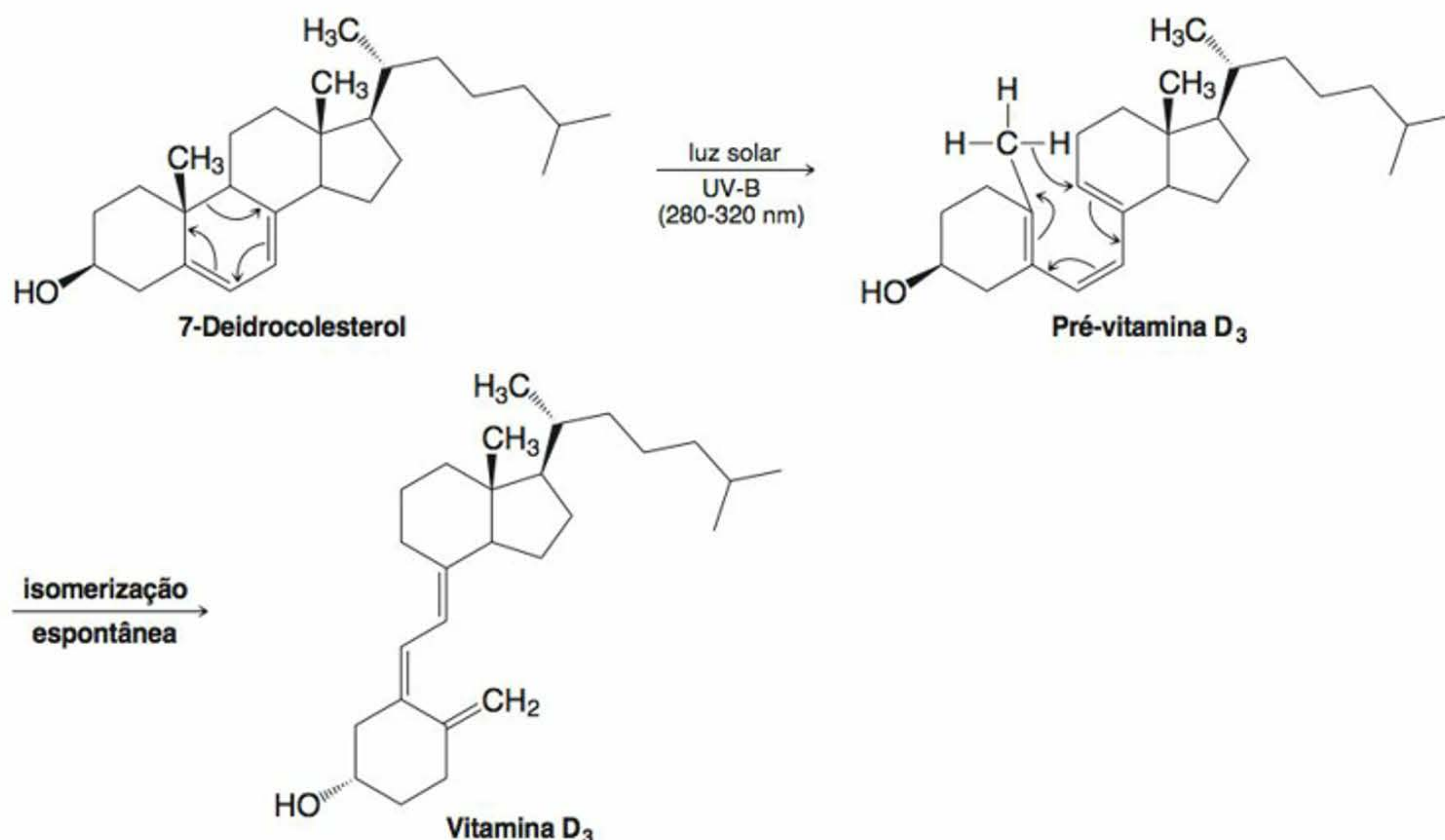
Cortisol
(11β,17α,21-tri-hidroxi-4-pregneno-3,20-diona)

Muitos dos esteroides adrenocorticais possuem uma função oxigenada na posição 11 (um grupo ceto na cortisona, por exemplo, e uma *β*-hidroxila no cortisol). O cortisol é o principal hormônio sintetizado pelo córtex adrenal humano.

Os esteroides adrenocorticais estão aparentemente envolvidos na regulação de um grande número de atividades biológicas, incluindo o metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios; os balanços da água e de eletrólitos; e reações a fenômenos alérgicos e inflamatórios. O reconhecimento, em 1949, do efeito anti-inflamatório da cortisona e sua utilidade no tratamento da artrite reumatoide levaram a extensas pesquisas nessa área. Muitos esteroides oxigenados na posição 11 são utilizados atualmente no tratamento de uma diversidade de desordens que variam da doença de Addison até a asma e inflamações de pele.

23.4E Vitaminas D

A demonstração, em 1919, de que a luz solar ajudava a curar o raquitismo — uma doença infantil caracterizada pelo crescimento deficiente dos ossos — deu início a uma longa busca por uma explicação química. Investigações subsequentes mostraram que a vitamina D estava envolvida e, finalmente, tornou-se conhecido que uma entre as diversas vitaminas D, a chamada vitamina D_3, é o fator curativo. A vitamina D_3 é formada na pele a partir do 7-deidrocolesterol através de duas reações. Na primeira reação (a seguir), a luz ultravioleta na região do UV-B (280–320 nm, que pode penetrar a camada epidermal) produz uma reação eletrocíclica conrotatória de 6 elétrons (veja o Tópico Especial H, no site da LTC Editora) para produzir a pré-vitamina D_3. A seguir, uma isomerização espontânea (por meio de um deslocamento de hidreto [1,7] sigmatrópico) produz a vitamina D_3 propriamente dita.



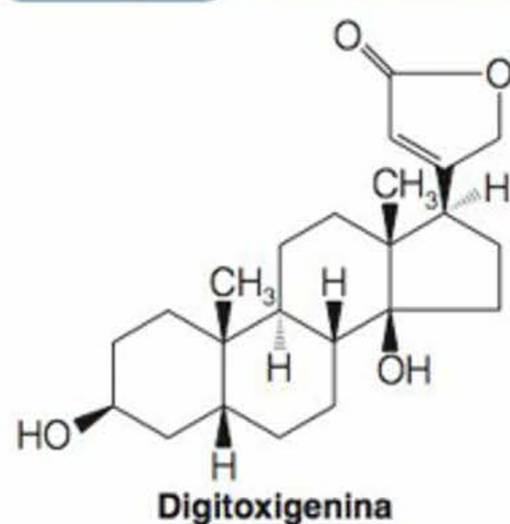
A vitamina D_3 é necessária para uma boa saúde, pois é essencial no processo no qual o cálcio (sob a forma de Ca^{2+}) é absorvido pelo intestino de modo a permitir o bom crescimento ósseo.

Vários fatores podem causar a deficiência de luz solar e, portanto, a de vitamina D_3, incluindo latitude geográfica da pessoa e a estação do ano. Os níveis de luz solar são menores nas latitudes dos extremos norte e sul e são muito menores no inverno, tanto assim que, nestas condições, orientações dietéticas em muitos países pedem o suplemento de vitamina D_3 para crianças e pessoas mais velhas. Outros fatores que podem afetar a produção de vitamina D_3 na pele são a cor da pele, a cobertura de nuvens e a utilização de protetores solares.

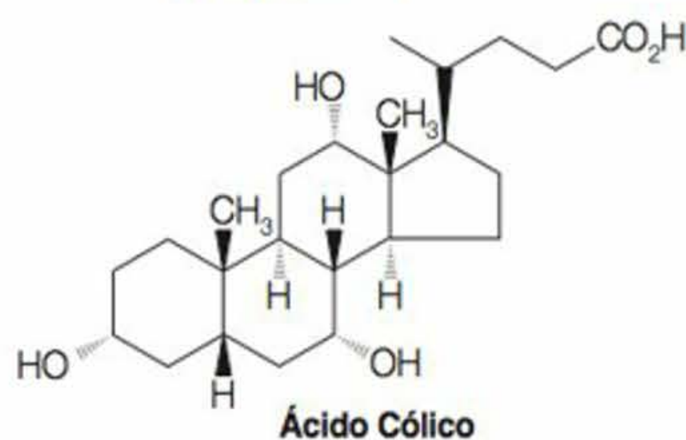
23.4F Outros Esteroides

As estruturas, suas fontes e propriedades fisiológicas de uma variedade de outros importantes esteroides são fornecidas na Tabela 23.4.

TABELA 23.4 Outros Esteroides Importantes



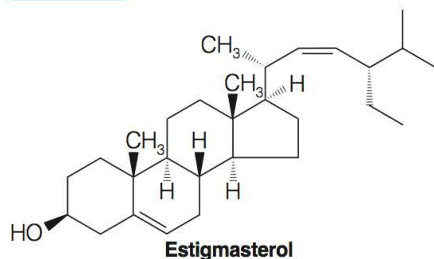
A digitoxigenina é uma aglicona cardíaca que pode ser isolada pela hidrólise da digitalis, um produto farmacêutico que tem sido utilizado no tratamento de doenças cardíacas desde 1785. Na digitalis, as moléculas de açúcar estão unidas em ligações acetal ao grupo 3–OH de um esteroide. Em pequenas doses, a digitalis reforça o músculo cardíaco; em altas doses, é um poderoso veneno coronário. A aglicona possui somente cerca de um quadragésimo da atividade da digitalis.



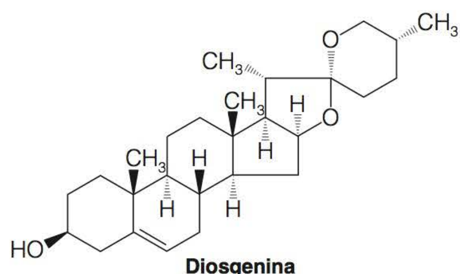
O ácido cólico é o mais abundante ácido obtido da hidrólise da bílis humana ou bovina. A bílis é produzida pelo fígado e armazenada na vesícula biliar. Quando secretada no intestino delgado, a bílis emulsifica os lipídios agindo como um sabão. Esta ação auxilia o processo digestivo.

(continua)

TABELA 23.4 **Outros Esteroides Importantes** *(Continuação)*



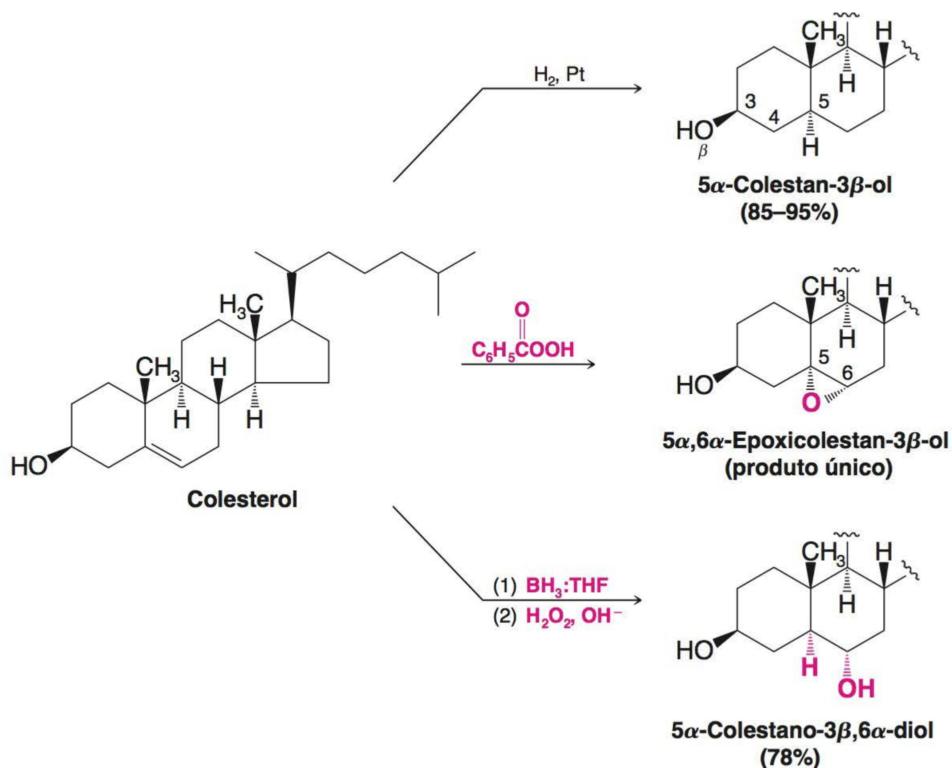
O estigmasterol é um esteroide muito presente em plantas, que é obtido comercialmente do óleo de soja. O β-sitostanol (um fitostanol, éster que inibe a absorção do colesterol) possui a mesma fórmula, exceto que é saturado (o hidrogênio em C5 é α).



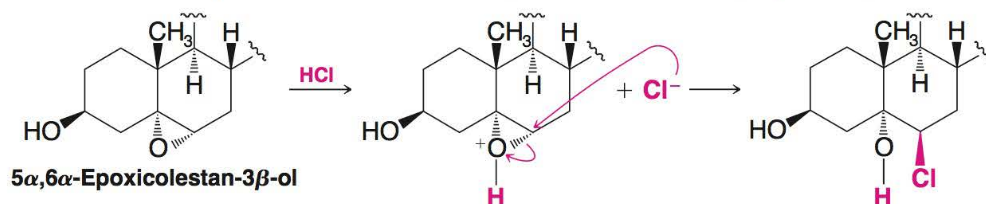
A diosgenina é obtida de uma videira mexicana, *cabeza de negro*, gênero *Dioscorea*. Ela é utilizada como material de partida para a síntese comercial da cortisona e de hormônios sexuais.

23.4G Reações de Esteroides

Os esteroides realizam todas as reações que poderíamos esperar de moléculas contendo ligações duplas, grupos hidroxila, grupos ceto e assim por diante. Enquanto a estereoquímica das reações dos esteroides pode ser bastante complexa, ela é, com frequência, fortemente influenciada pelo impedimento estéreo apresentado na face β da molécula pelos grupos metila angulares. Muitos reagentes reagem preferencialmente na face α relativamente não impedida, especialmente quando a reação ocorre em um grupo funcional muito próximo ao grupo metila angular e quando o reagente atacante é volumoso. Exemplos que ilustram esta tendência são mostrados nas reações que se seguem:



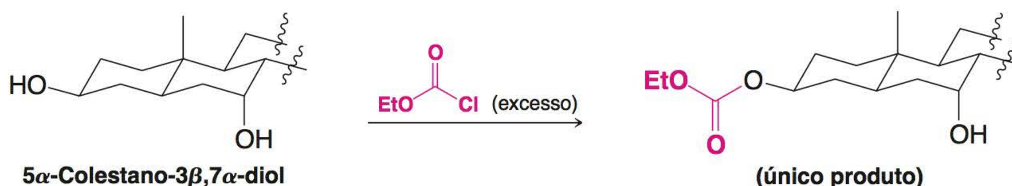
Quando o anel epóxido do $5\alpha,6\alpha$-epoxicolestan-3β-ol (veja a reação a seguir) é aberto, o ataque pelo íon cloreto deve ocorrer a partir da face β, mas ele ocorre na posição 6 mais aberta. Observe que os substituintes 5 e 6 no produto são *diaxiais* (Seção 8.13):



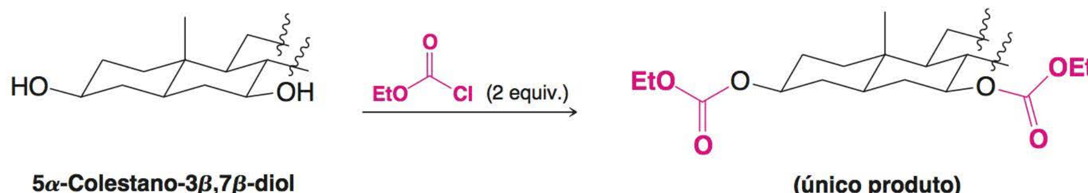
Problema de Revisão 23.10 Mostre como você poderia converter o colesterol em cada um dos seguintes compostos:

(a) $5\alpha,6\beta$-Dibromocolestan-3β-ol
(b) Colestano-$3\beta,5\alpha,6\beta$-triol
(c) 5α-Colestan-3-ona
(d) 6α-Deutério-5α-colestan-3β-ol
(e) 6β-Bromocolestano-$3\beta,5\alpha$-diol

A abertura relativa dos grupos equatoriais (quando comparados aos grupos axiais) também influencia o curso estereoquímico das reações dos esteroides. Quando o 5α-colestano-$3\beta,7\alpha$-diol (veja a reação a seguir) é tratado com excesso de cloroformato de etila (EtOCOCl), apenas a 3β-hidroxila equatorial torna-se esterificada. A 7α-hidroxila axial não é afetada pela reação:



Em contraste, o tratamento do 5α-colestano-$3\beta,7\beta$-diol com excesso de cloroformato de etila esterifica ambos os grupos hidroxila. Neste caso, ambos os grupos são equatoriais:

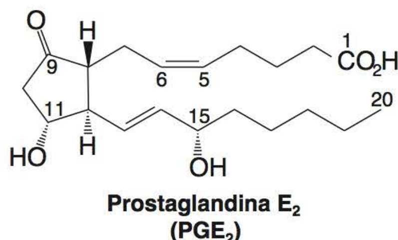


23.5 *Prostaglandinas*

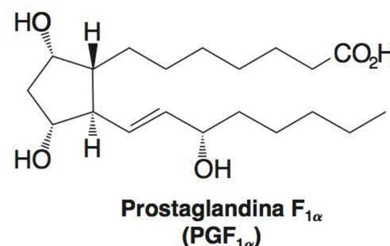
Uma área muito ativa da pesquisa atual está preocupada com um grupo de lipídios chamado de **prostaglandinas**. As prostaglandinas são ácidos carboxílicos C_{20} que contêm um anel de cinco membros, no mínimo uma ligação dupla e vários grupos funcionais contendo oxigênio. Duas das prostaglandinas mais biologicamente ativas são a prostaglandina E_2 e a prostaglandina $F_{1\alpha}$:

Dica Útil

Estes nomes para as prostaglandinas são designações abreviadas utilizadas por pesquisadores da área; nomes sistemáticos são raramente utilizados para as prostaglandinas.



Prostaglandina E_2 (PGE_2)



Prostaglandina $F_{1\alpha}$ ($PGF_{1\alpha}$)

As prostaglandinas do tipo E têm um grupo carbonila no C9 e um grupo hidroxila no C11; aquelas do tipo F têm grupos hidroxila em ambas as posições. As prostaglandinas da série 2 têm uma ligação dupla entre o C5 e o C6; na série 1, esta ligação é uma ligação simples.

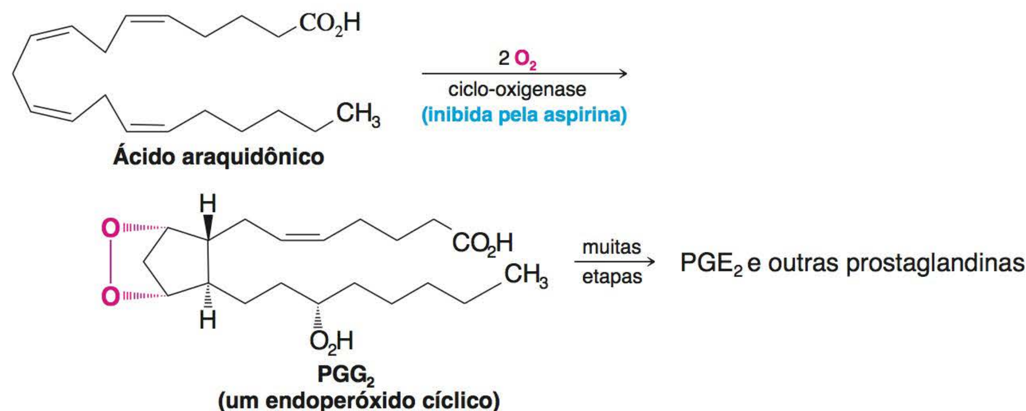
Isoladas do fluido seminal pela primeira vez, as prostaglandinas têm, desde então, sido encontradas em quase todos os tecidos animais. As quantidades variam de tecido para tecido, mas são quase sempre muito pequenas. Entretanto, muitas prostaglandinas têm ativi-

dade fisiológica poderosa e esta atividade cobre um espectro amplo de efeitos. Sabe-se que as prostaglandinas afetam os batimentos cardíacos, a pressão sanguínea, a coagulação do sangue, a concepção, a fertilidade e as respostas alérgicas.

A descoberta de que as prostaglandinas podem prevenir a formação de coágulos sanguíneos tem grande significado clínico, porque os ataques cardíacos e os derrames cerebrais normalmente resultam da formação de coágulos anormais nos vasos sanguíneos. A compreensão de como as prostaglandinas afetam a formação de coágulos pode levar ao desenvolvimento de medicamentos para prevenir os ataques cardíacos e derrames cerebrais.

 O Prêmio Nobel de 1982 em Fisiologia ou Medicina foi agraciado a S. K. Bergström e B. I. Samuelsson (Instituto Karolinska, Estocolmo, Suécia) e a J. R. Vane (Fundação Welcome, Beckenham, Inglaterra) por seus trabalhos sobre as prostaglandinas.

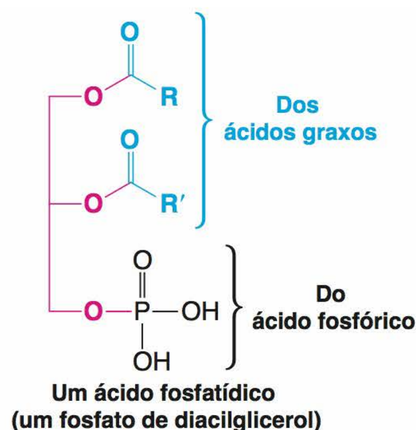
A biossíntese de prostaglandinas da série 2 começa com um ácido polienoico C_{20}, o ácido araquidônico, um ácido graxo ômega-6. (A síntese das prostaglandinas da série 1 começa com um ácido graxo com uma ligação dupla a menos.) A primeira etapa requer duas moléculas de oxigênio e é catalisada por uma enzima chamada de *ciclo-oxigenase*:



O envolvimento das prostaglandinas nas respostas alérgicas e inflamatórias tem também sido de especial interesse. Algumas prostaglandinas induzem à inflamação; outras a aliviam. O medicamento anti-inflamatório mais largamente utilizado é a aspirina (veja a Seção 21.8). A aspirina bloqueia a síntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico, aparentemente através da acetilação da enzima ciclo-oxigenase, assim tornando-a inativa (veja a reação anterior). Esta reação pode representar a origem das propriedades anti-inflamatórias da aspirina. Outra prostaglandina (PGE_1) é um potente agente indutor da febre (pirogênico) e a capacidade da aspirina para reduzir a febre pode surgir também da inibição da síntese da prostaglandina.

23.6 *Fosfolipídios e Membranas Celulares*

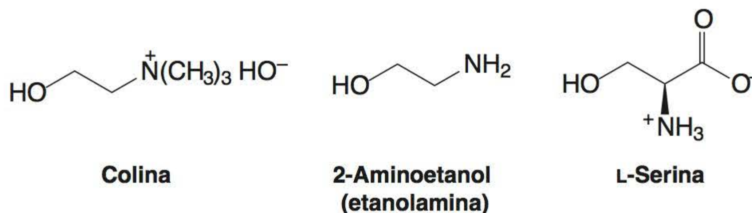
Outra grande classe de lipídios são aqueles chamados de **fosfolipídios**. Muitos fosfolipídios são derivados estruturalmente de um derivado de glicerol conhecido como *ácido fosfatídico*. Em um ácido fosfatídico, dois grupos hidroxila do glicerol são unidos em ligações éster aos ácidos graxos e um grupo hidroxila terminal é unido em uma união de éster ao *ácido fosfórico*:



Um ácido fosfatídico
(um fosfato de diacilglicerol)

23.6A Fosfatídeos

Nos *fosfatídeos*, o grupo fosfato de um ácido fosfatídeo está ligado através de outro éster de fosfato a um dos seguintes compostos contendo nitrogênio:

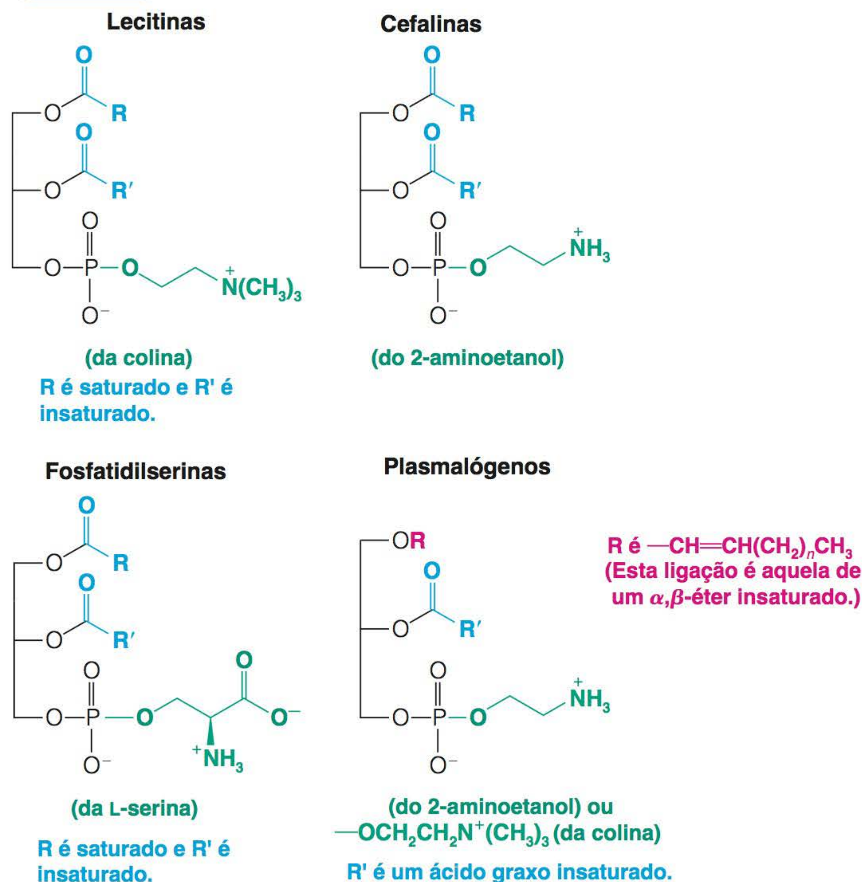


Os fosfatídeos mais importantes são as **lecitinas**, as **cefalinas**, as **fosfatidilserinas** e os **plasmalógenos** (um derivado fosfatidil). As suas estruturas gerais estão mostradas na Tabela 23.5.

Os fosfatídeos assemelham-se aos sabões e detergentes no sentido de que eles são moléculas contendo tanto grupos polares quanto apolares (Fig. 23.8*a*). Da mesma forma que os sabões e os detergentes, os fosfatídeos também "dissolvem-se" em meio aquoso formando micelas. Existe evidência de que nos sistemas biológicos as micelas preferidas consistem em redes tridimensionais de micelas bimoleculares "empilhadas" (Fig. 23.8*b*) que são mais bem descritas como **duplas camadas de lipídios**.

As partes hidrofílicas e hidrofóbicas dos fosfatídeos os tornam perfeitamente adequados para uma de suas mais importantes funções biológicas: eles formam uma parte de uma unidade estrutural que cria uma interface entre um ambiente orgânico e um ambiente aquoso. Esta estrutura (Fig. 23.9) é encontrada nas paredes celulares e membranas onde os fosfo-

TABELA 23.5 Fosfatídeos



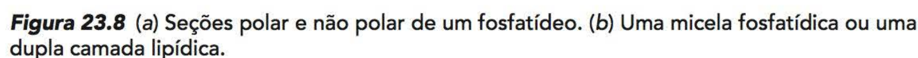


Figura 23.8 (*a*) Seções polar e não polar de um fosfatídeo. (*b*) Uma micela fosfatídica ou uma dupla camada lipídica.

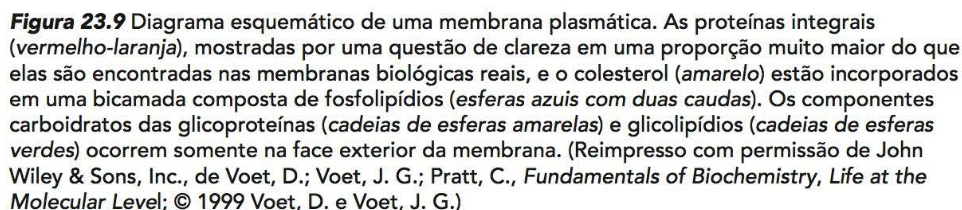


Figura 23.9 Diagrama esquemático de uma membrana plasmática. As proteínas integrais (*vermelho-laranja*), mostradas por uma questão de clareza em uma proporção muito maior do que elas são encontradas nas membranas biológicas reais, e o colesterol (*amarelo*) estão incorporados em uma bicamada composta de fosfolipídios (*esferas azuis com duas caudas*). Os componentes carboidratos das glicoproteínas (*cadeias de esferas amarelas*) e glicolipídios (*cadeias de esferas verdes*) ocorrem somente na face exterior da membrana. (Reimpresso com permissão de John Wiley & Sons, Inc., de Voet, D.; Voet, J. G.; Pratt, C., *Fundamentals of Biochemistry, Life at the Molecular Level*; © 1999 Voet, D. e Voet, J. G.)

lipídios são normalmente encontrados associados com as proteínas e com os glicolipídios (Seção 23.6B).

Problema de Revisão 23.11

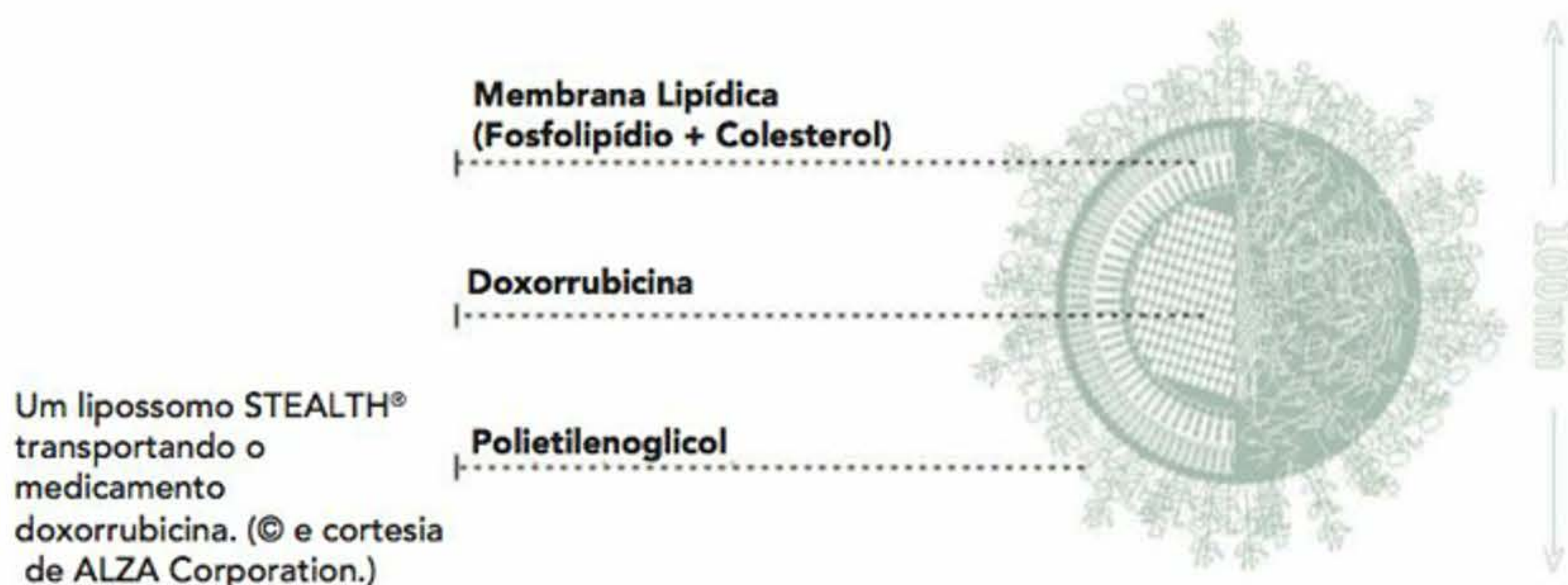
Sob condições apropriadas todas as ligações éster (e éter) de um fosfolipídio podem ser hidrolisadas. Quais compostos orgânicos você esperaria obter a partir da hidrólise completa de (veja a Tabela 23.5) **(a)** uma lecitina, **(b)** uma cefalina e **(c)** um plasmógeno baseado na colina? [*Observação*: preste atenção especial ao destino do éter α,β-insaturado no item (c).]



A QUÍMICA DE ...

Lipossomos STEALTH® para Administração de Medicamento

O medicamento contra o câncer Doxil (doxorrubicina) tem sido empacotado em lipossomos STEALTH® que fornecem a cada dose do medicamento uma ação estendida no organismo. Durante a fabricação do medicamento, ele é abrigado em bolhas microscópicas (vesículas) formadas por uma camada dupla de fosfolipídios e, então, ganha um revestimento especial que o mascara do sistema imune. Normalmente, uma partícula estranha como esta seria atacada por células do sistema imune e degradaria, mas uma cobertura de oligômeros de polietilenoglicol na superfície do lipossomo o disfarça da detecção. Por causa desse revestimento, o lipossomo STEALTH® circula pelo organismo e libera o seu conteúdo terapêutico por um período de tempo significativamente maior do que a vida útil para a circulação do medicamento não disfarçado. Os revestimentos como estes utilizados para os lipossomos STEALTH® também podem ser capazes de reduzir os efeitos colaterais tóxicos de alguns medicamentos. Além disso, ao ligar-se às moléculas "marcadoras" de reconhecimento celular específico ao polímero, pode ser possível focar a ligação dos lipossomos especificamente às células de um tecido-alvo. Alguém pode ser tentado a chamar um lipossomo-alvo de um "lipossomo disfarçado esperto".



Um lipossomo STEALTH® transportando o medicamento doxorrubicina. (© e cortesia de ALZA Corporation.)

23.6B Derivados da Esfingosina

Outro grupo importante de lipídios é derivado da **esfingosina**; os derivados são chamados de **esfingolipídios**. Dois esfingolipídios, uma típica *esfingomielina* e uma típica *cerebrosida*, estão mostrados na Fig. 23.10.

Na hidrólise, as esfingomielinas produzem a esfingosina, a colina, o ácido fosfórico e um ácido graxo C_{24} chamado de ácido lignocérico. Em uma esfingomielina, esse último componente está ligado ao grupo $—NH_2$ da esfingosina. Os esfingolipídios não produzem glicerol quando eles são hidrolisados.

A cerebrosida mostrada na Fig. 23.10 é um exemplo de um **glicolipídio**. Os glicolipídios têm um grupo polar que é contribuído por um *carboidrato*. Eles não produzem ácido fosfórico ou colina quando são hidrolisados.

Os esfingolipídios, juntamente com as proteínas e os polissacarídeos, constituem a **mielina**, o revestimento protetor que encapsula as fibras nervosas ou **axônios**. Os axônios das células nervosas transportam impulsos nervosos elétricos. A mielina tem uma função em relação ao axônio similar àquela do isolamento de um fio elétrico ordinário (veja a vinheta de abertura deste capítulo).

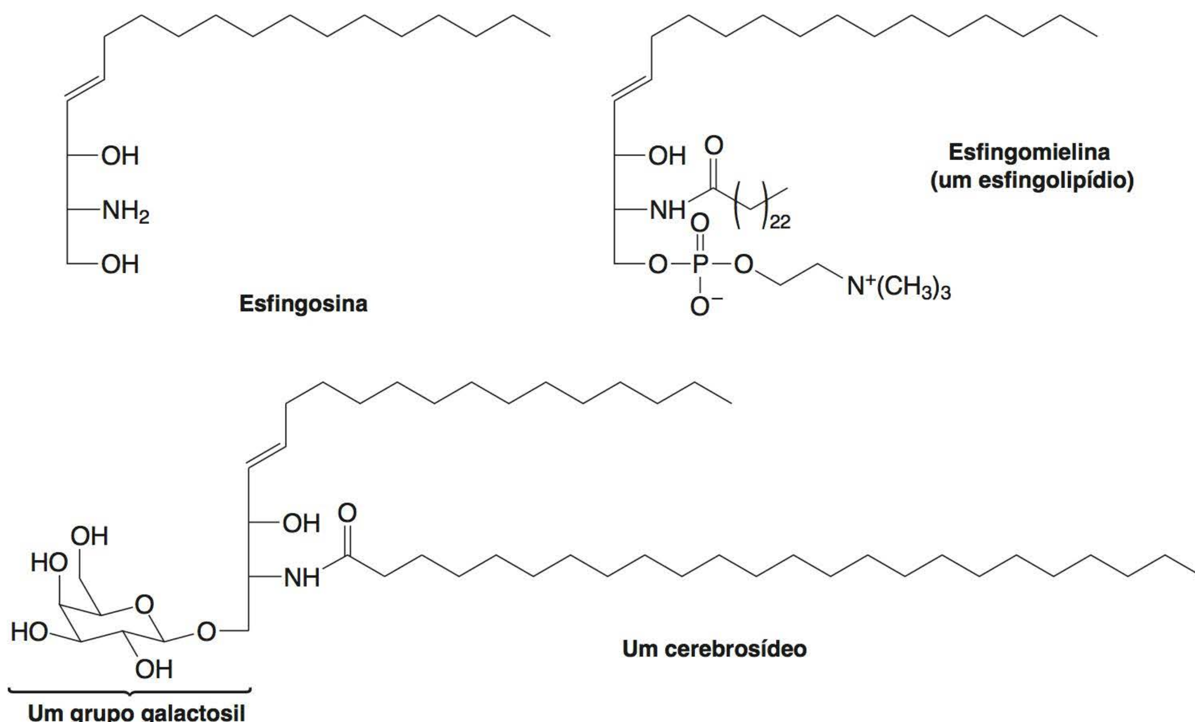
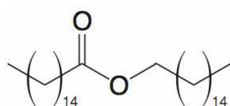


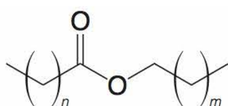
Figura 23.10 Uma esfingosina e dois esfingolipídios.

23.7 Ceras

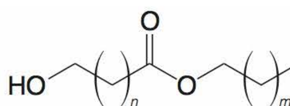
Muitas **ceras** são ésteres de ácidos graxos de cadeia longa e alcoóis de cadeia longa. As ceras são encontradas como revestimentos protetores da pele, dos pelos, das penas de animais e das folhas e frutas dos vegetais. Vários ésteres isolados das ceras são os seguintes:



Palmitato de cetila (de espermacete)



n = 24 ou 26; m = 28 ou 30 (da cera de abelha)



n = 16–28; m = 30 ou 32 (da cera de carnaúba)

Resumo das Reações de Lipídios

As reações de lipídios representam muitas reações que estudamos nos capítulos anteriores, especialmente as reações de ácidos carboxílicos, alquenos e alcoóis. A hidrólise de éster (por exemplo, a saponificação) libera ácidos graxos e glicerol a partir de triacilgliceróis. O grupo ácido carboxílico de um ácido graxo pode ser reduzido, convertido em um derivado de acila ativado como um cloreto de acila, ou convertido em um éster ou amida. Os grupos funcionais de alqueno nos ácidos graxos saturados podem ser hidrogenados, hidratados, halogenados, hidroalogenados, convertidos em um diol vicinal ou epóxido ou quebrados através de reações de oxidação. Os grupos funcionais de álcool nos lipídios, tais como os terpenos, os esteroides e as prostaglandinas, podem ser alquilados, aquilados, oxidados ou utilizados em reações de eliminação. Todas estas são reações que já estudamos anteriormente no contexto de moléculas menores.

Termos e Conceitos Fundamentais

Os principais termos e conceitos que estão realçados ao longo do capítulo **impressos em negrito azul** estão definidos no glossário (ao final de cada volume).

Problemas

REAÇÕES GERAIS

23.12 Como você converteria o ácido esteárico, $CH_3(CH_2)_{16}CO_2H$, em cada um dos seguintes compostos?

(a) Estearato de etila, (duas etapas)

(b) Estearato de *terc*-butila,

(c) Estearamida,

(d) *N,N*-Dimetilestearamida,

(e) Octadecilamina,

(f) Heptadecilamina,

(g) Octadecanal,

(h) Estearato de octadecila,

(i) 1-Octadecanol, (duas etapas)

(j) 2-Nonadecanona,

(k) 1-Bromooctadecano,

(l) Ácido nonadecanoico,

23.13 Como você transformaria o tetradecanal em cada um dos seguintes compostos?

(a) **(b)** **(c)** **(d)**

23.14 Utilizando o ácido palmitoleico como um exemplo e desprezando a estereoquímica, ilustre cada uma das seguintes reações da ligação dupla:

(a) Adição de bromo **(b)** Adição de hidrogênio **(c)** Hidroxilação **(d)** Adição de HCl

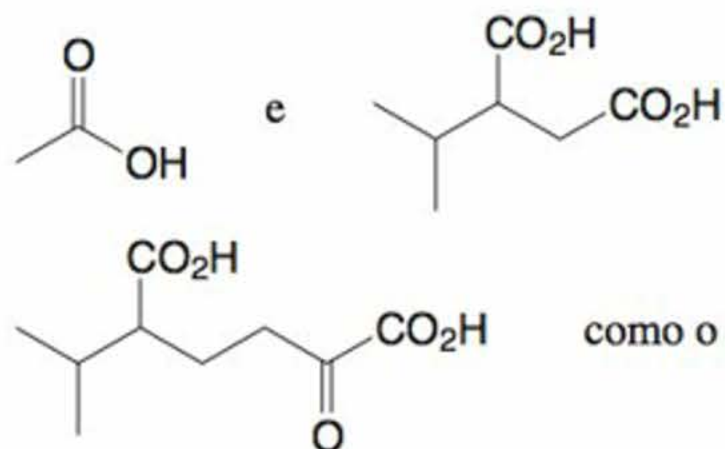
23.15 Quando o ácido oleico é aquecido a 180–200°C (na presença de uma pequena quantidade de selênio), estabelece-se um equilíbrio entre o ácido oleico (33%) e um composto isomérico chamado de ácido elaídico (67%). Sugira uma estrutura possível para o ácido elaídico.

23.16 Quando o limoneno (Seção 23.3) é aquecido fortemente, ele produz 2 mols de isopreno. Qual o tipo de reação que está envolvida aqui?

23.17 O ácido gadoleico ($C_{20}H_{38}O_2$), um ácido graxo que pode ser isolado do óleo de fígado de bacalhau, pode ser quebrado através da hidroxilação e subsequente tratamento com ácido periódico em $CH_3(CH_2)_9CHO$ e $OHC(CH_2)_7CO_2H$. **(a)** Quais as duas estruturas isoméricas que são possíveis para o ácido gadoleico? **(b)** Qual técnica espectroscópica tornaria possível uma decisão sobre a real estrutura do ácido gadoleico? **(c)** Por quais picos você procuraria?

23.18 O α-felandreno e o β-felandreno são compostos isoméricos constituintes minoritários do óleo de menta; eles têm a fórmula molecular $C_{10}H_{16}$. Cada composto tem um máximo de absorção no UV na faixa de 230–270 nm. Na hidrogenação catalítica, cada composto produz o 1-isopropil-4-metilciclo-hexano. Na oxidação vigorosa com permanganato de potássio, o α-felandreno produz o

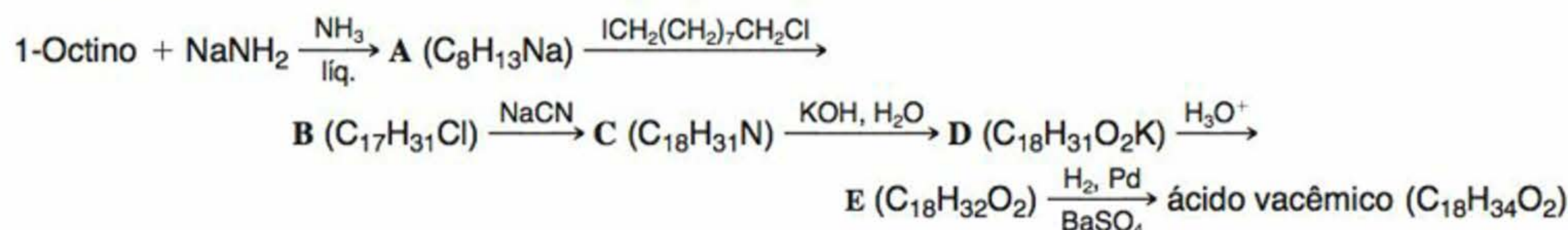
e Uma oxidação similar do β-felandreno produz o



como o único produto isolável. Proponha as estruturas para o α- e o β-felandreno.

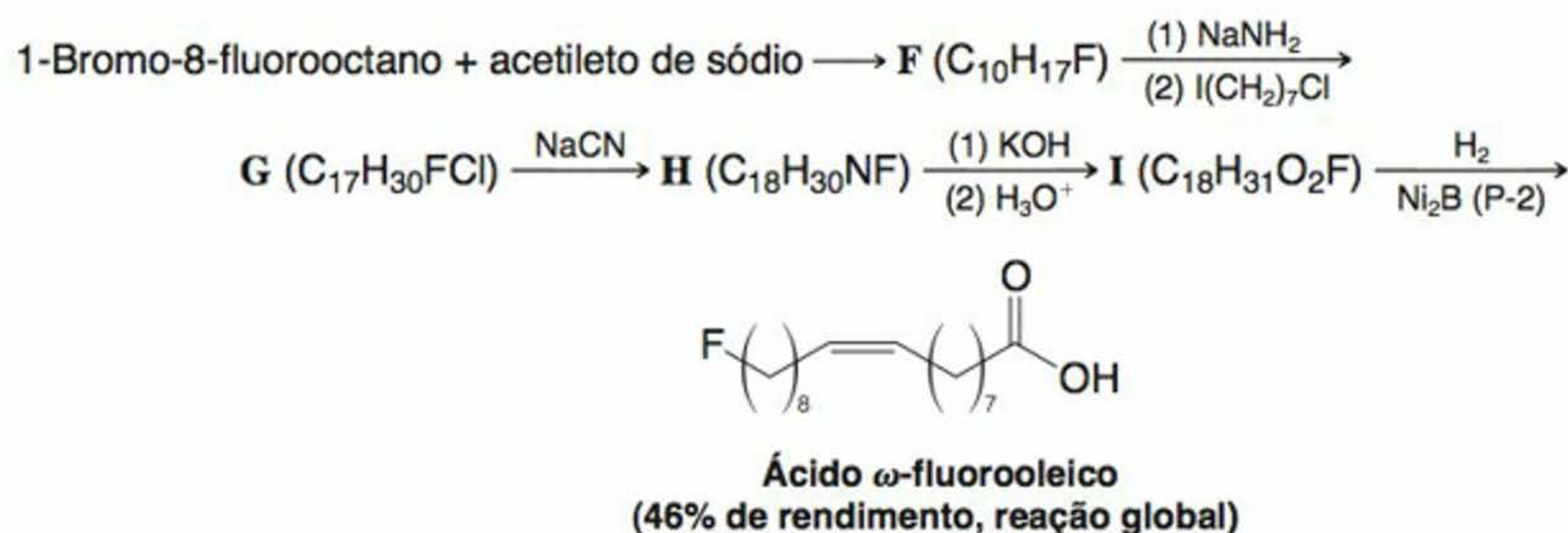
ROTEIRO DE SÍNTESES

23.19 O ácido vacênico, um isômero constitucional do ácido oleico, foi sintetizado através da seguinte sequência de reações:



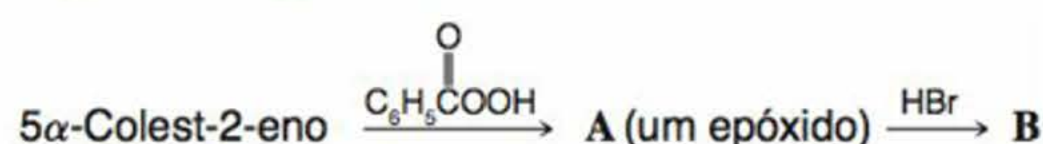
Proponha uma estrutura para o ácido vacênico e para os intermediários **A–E**.

23.20 O ácido ω-fluorooleico pode ser isolado de um arbusto, o *Dechapetalum toxicarium*, que cresce na África. O composto é altamente tóxico a animais de sangue quente; ele servia como veneno de flecha em guerras tribais, para envenenar os reservatórios de água do inimigo e os médicos feiticeiros o usavam "para aterrorizar a população nativa". O fruto da planta pulverizado tem sido utilizado como veneno de rato; consequentemente o ácido ω-fluorooleico tem o nome comum de "raticida". Está esboçada aqui uma síntese do ácido ω-fluorooleico. Dê as estruturas para os compostos **F–I**:



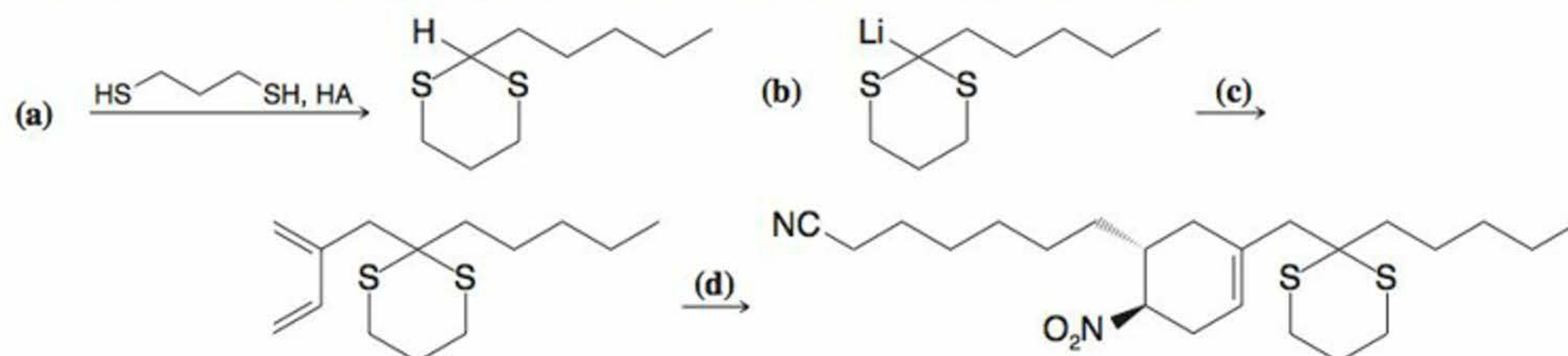
Ácido ω-fluorooleico
(46% de rendimento, reação global)

23.21 Dê as fórmulas e os nomes para os compostos **A** e **B**:

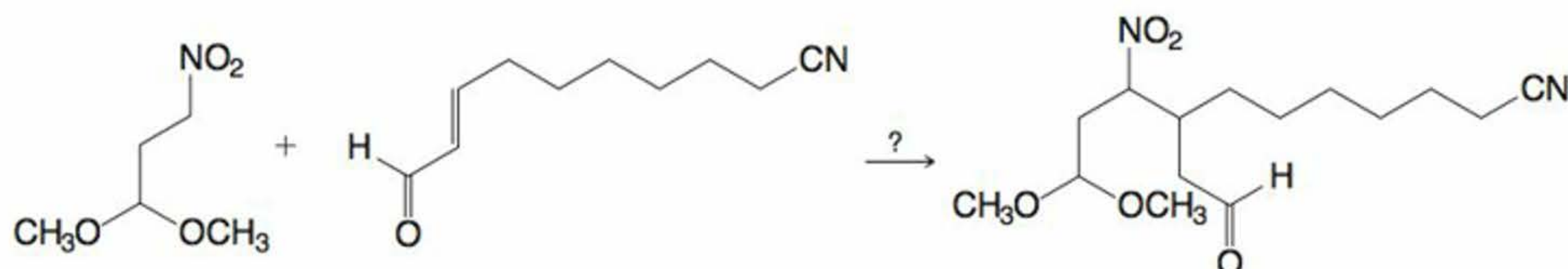


(*Dica*: **B** não é o estereoisômero mais estável.)

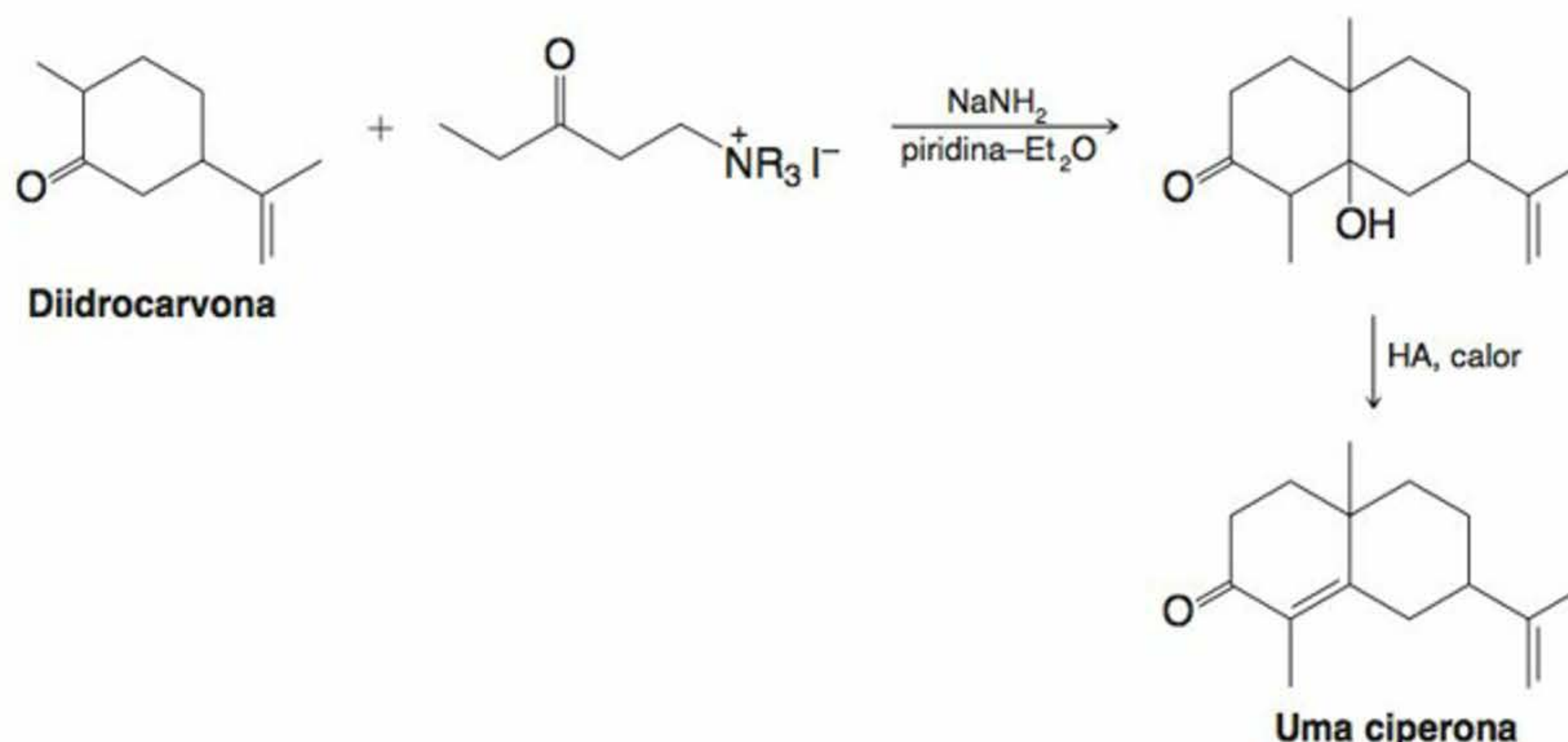
23.22 As etapas iniciais de uma síntese de laboratório de várias prostaglandinas relatada por E. J. Corey (Seção 7.16B) e coautores em 1968 estão esboçadas aqui. Forneça cada um dos reagentes que faltam:



(e) A etapa inicial em outra síntese de prostaglandina é mostrada na seguinte reação. Qual tipo de reação — e catalisador — é necessário aqui?



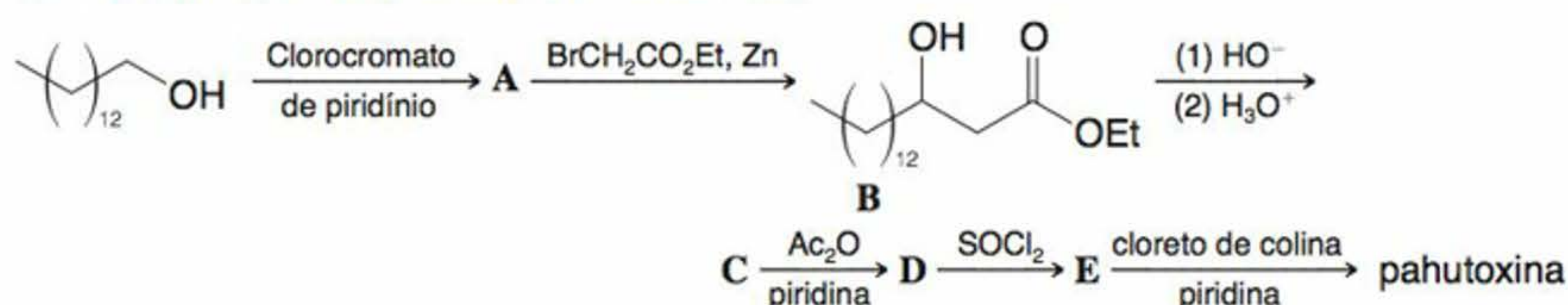
23.23 Uma síntese útil das cetonas sesquiterpeno, chamadas de *ciperonas*, foi realizada através de uma modificação do seguinte procedimento de anelação de Robinson (Seção 19.7B):



Escreva um mecanismo que explique cada etapa desta síntese.

Problemas de Desafio

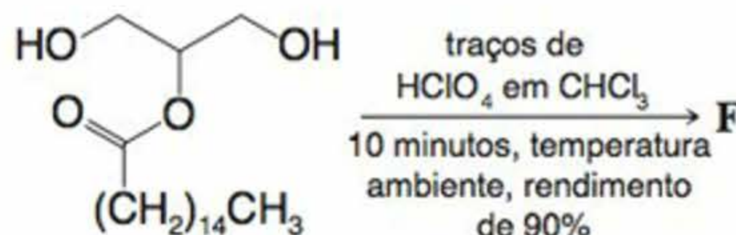
23.24 Um peixe havaiano chamado de pahu ou peixe caixa (*Ostracian lentiginosus*) secreta uma toxina que mata outro peixe na sua vizinhança. O agente ativo na secreção recebeu o nome de pahutoxina, dado por P. J. Scheuer, e D. B. Boylan e Scheuer descobriram que a pahutoxina contém uma combinação não usual de unidades de lipídios. Para provar a sua estrutura, eles a sintetizaram através desta rota:



Composto	Bandas de Absorção no Infravermelho Selecionadas (cm^{-1})
A	1725
B	3300 (largo), 1735
C	3300–2500 (largo), 1710
D	3000–2500 (largo), 1735, 1710
E	1800, 1735
Pahutoxina	1735

Quais são as estruturas de **A**, **C**, **D** e **E** da pahutoxina?

23.25 A reação ilustrada pela equação a seguir é uma reação muito geral que pode ser catalisada por ácido, por base e por algumas enzimas. Ela, consequentemente, precisa ser levada em consideração quando são planejadas as sínteses que envolvem ésteres de substâncias poli-idroxiladas, como o glicerol e os açúcares:



Dados espectrais para **F**:

EM (*m/z*): (após a trimetilsililação): 546, 531

IV (cm^{-1}, em solução de CCl_4): 3200 (largo), 1710

RMN de ^{1}H (δ) (após a troca com D_2O): 4,2 (d), 3,9 (m), 2,2 (t) e outros na faixa de 1,7 a 1

RMN de ^{13}C (δ): 172 (C), 74 (CH), 70 (CH_2), 67 (CH_2), 39 (CH_2) e outros picos na faixa de 32 a 14

(a) Qual é a estrutura do produto **F**?
(b) A reação é intramolecular. Escreva um mecanismo através do qual ela provavelmente ocorre.

Problemas para Trabalho em Grupo

1. O olestra é um substituto da gordura patenteado pela Procter e Gamble que imita o sabor e a textura de triacilgliceróis (veja em "A Química de ... Olestra e Outros Substitutos da Gordura" na Seção 23.2B). Ele é livre de caloria porque não é hidrolisado pelas enzimas digestivas nem é absorvido pelo intestino, mas em vez disso ele passa inalterado diretamente através do organismo. A FDA aprovou o olestra para a utilização em uma variedade de alimentos, incluindo batatas fritas e outras guloseimas que normalmente têm um alto teor de gordura. Ele pode ser utilizado tanto em massa quanto em frituras.

(a) O olestra consiste em uma mistura de ésteres de ácidos graxos da sacarose (diferentemente dos triacilgliceróis, que são ésteres de glicerol de ácidos graxos). Cada molécula de sacarose no olestra é esterificada com seis a oito ácidos graxos. (Um aspecto indesejável do olestra é que ele sequestra as vitaminas solúveis em gordura necessárias ao organismo, devido ao seu alto caráter lipofílico.) Desenhe a estrutura de uma molécula de olestra específica compreendendo seis ácidos graxos naturais diferentes esterificados em quaisquer posições disponíveis na sacarose. Utilize três ácidos graxos saturados e três ácidos graxos insaturados.

(b) Escreva as condições de reação que poderiam ser utilizadas para saponificar os ésteres da molécula de olestra que você desenhou e dê os nomes IUPAC e comum para cada um dos ácidos graxos que seriam liberados na saponificação.

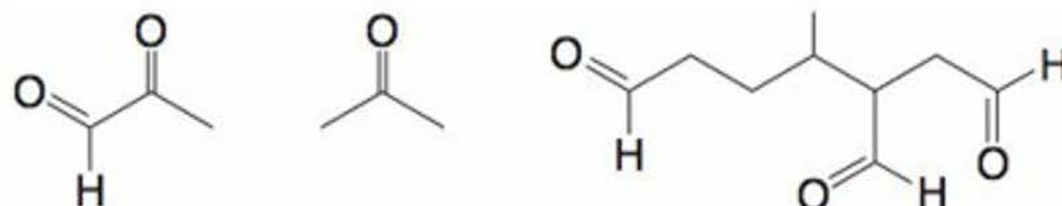
(c) O olestra é produzido através de processos de transesterificação sequenciais. A primeira transesterificação envolve a reação de metanol sob condições básicas com triacilgliceróis naturais a partir de óleo de sementes de algodão ou de óleo de soja (comprimentos da cadeia de C_8–C_{22}). A segunda transesterificação envolve a reação desses ésteres metílicos de ácidos graxos com a sacarose para formar o olestra. Escreva uma reação exemplo, incluindo o seu mecanismo, para cada um destes processos de transesterificação utilizados na síntese do olestra. Comece com qualquer triacilglicerol contendo ácidos graxos semelhantes àqueles incorporados no olestra.

2. A biossíntese de ácidos graxos é realizada com dois carbonos de cada vez por um complexo enzimático chamado de ácido graxo sintetase. As reações bioquímicas envolvidas na síntese de ácido graxo são descritas no Tópico Especial D no site da LTC Editora. Cada uma dessas reações bioquímicas tem um correlato nas reações sintéticas que já estudamos. Considere as reações bioquímicas envolvidas na adição de cada segmento —CH_2CH_2— durante a biossíntese de ácido graxo (aquelas no Tópico Especial D que começam com o acetil–S–ACP e com o malonil–S–ACP, e terminam com o butiril–S–ACP). Escreva reações sintéticas de laboratório utilizando reagentes e condições que você estudou (não as reações biossintéticas) que executariam a mesma sequência de transformações (isto é, a condensação–descarboxilação, a redução de cetona, a desidratação e as etapas de redução de alqueno).

3. Um determinado terpeno natural produziu picos no seu espectro de massas em *m/z* 204, 111 e 93 (dentre outros). Com base nessa e nas informações seguintes, elucide a estrutura desse terpeno. Justifique cada uma das suas conclusões.

(a) A reação do terpeno desconhecido com hidrogênio na presença de platina sob pressão resulta em um composto com fórmula molecular $C_{15}H_{30}$.

(b) A reação do terpeno com ozônio seguida por zinco e ácido acético produz a seguinte mistura de compostos (1 mol de cada para cada mol de terpeno desconhecido):



(c) Após escrever a estrutura do terpeno desconhecido, circule cada uma das unidades de isopreno nesse composto. A qual classe de terpenos esse composto pertence (baseado no número de carbonos que ele contém)?

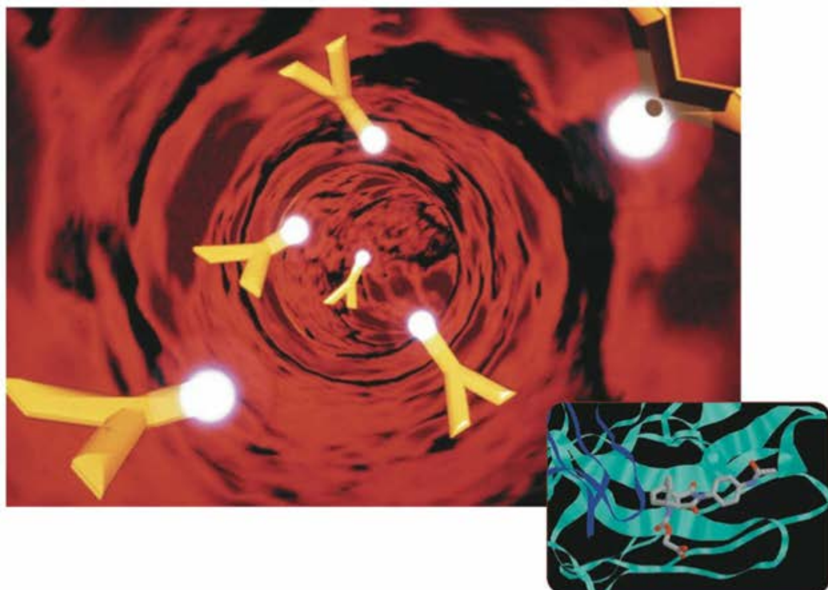
4. Desenhe a estrutura de um fosfolipídio (de qualquer das subclasses de fosfolipídios) que contenha um ácido graxo saturado e um ácido graxo insaturado.

(a) Desenhe a estrutura de todos os produtos que seriam formados a partir de seu fosfolipídio se ele fosse submetido à hidrólise completa (escolha condições ácidas ou básicas).

(b) Desenhe a estrutura do(s) produto(s) que seria(am) formado(s) a partir da reação da unidade de ácido graxo insaturado do seu fosfolipídio (supondo que ele tenha sido liberado primeiramente pela hidrólise do fosfolipídio) sob cada uma das seguintes condições:

(i) Br_2 em CCl_4
(ii) OsO_4, seguido por $NaHSO_3$
(iii) HBr
(iv) $KMnO_4$ alcalino a quente, seguido por H_3O^+
(v) $SOCl_2$, seguido por excesso de CH_3NH_2

24 Aminoácidos e Proteínas



Um anticorpo catalítico sintético Diels-Alderase com um hapteno ligado.

Os químicos estão se aproveitando da adaptabilidade natural do sistema imunológico para criar o que podemos convenientemente chamar de ***catalisadores projetados.*** Esses catalisadores são ***anticorpos***—espécies proteicas normalmente produzidas pelo sistema imunológico para capturar e remover agentes estranhos, mas que, nesse caso, são obtidos de forma que os tornem capazes de catalisar reações químicas.

A criação dos primeiros anticorpos catalíticos por Richard A. Lerner e Peter G. Schultz (ambos do Scripps Research Institute) representou uma união engenhosa dos princípios relacionados à química de enzimas e as capacidades inatas do sistema imunológico. Em alguns aspectos os anticorpos catalíticos se parecem com enzimas, os catalisadores proteicos que já mencionamos muitas vezes e que estudaremos mais à frente neste capítulo. Entretanto, diferentemente das enzimas, os anticorpos catalíticos podem virtualmente ser "produzidos sob medida" para reações específicas através de um casamento entre a química e a imunologia. Exemplos incluem anticorpos catalíticos para os rearranjos de Claisen, as reações de Diels–Alder (como o modelo molecular mostrado na figura de abertura deste capítulo), as hidrólises de éster e as reações aldólicas. Consideraremos como os anticorpos catalíticos são produzidos em "A Química de ... Alguns Anticorpos Catalíticos" mais adiante neste capítulo. Os catalisadores projetados estão de fato ao nosso alcance.

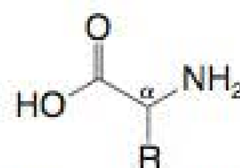
24.1 Introdução

Os três grupos de polímeros biológicos são polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos. Estudamos os polissacarídeos no Capítulo 22 e vimos que eles funcionam basicamente como reservas de energia, como marcadores bioquímicos em superfícies celulares e, nos vegetais, como materiais estruturais. Quando estudarmos os ácidos nucleicos no Capítulo 25, descobriremos que eles servem a dois propósitos principais: armazenamento e transmissão de informação. Dos três grupos de biopolímeros, as proteínas têm as funções mais diversificadas. Proteínas como enzimas e hormônios catalisam e regulam as reações que ocorrem no organismo; como músculos e tendões elas fornecem ao organismo os meios para se locomoverem; como pele e cabelo elas propiciam uma cobertura exterior para o organismo; como moléculas de hemoglobina elas transferem o oxigênio vital aos seus cantos mais remotos; como anticorpos elas fornecem ao organismo maneiras de se proteger contra doenças; e combinadas com outras substâncias nos ossos elas fornecem ao organismo suporte estrutural.

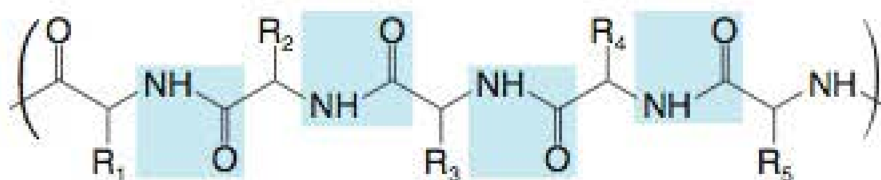
Tendo em vista toda essa diversidade de funções, não devemos nos surpreender ao descobrir que as proteínas aparecem em todos os tamanhos e formas. Pelo padrão da maioria das moléculas que já estudamos, mesmo as proteínas pequenas têm massas moleculares muito elevadas. A lisozima, uma enzima, é uma proteína relativamente pequena e ainda assim a sua massa molecular é 14.600. As massas moleculares da maioria das proteínas são muito mais elevadas. Suas formas cobrem uma ampla faixa, variando de proteínas globulares, tais como a lisozima e a hemoglobina, até as espirais helicoidais da α-queratina (cabelo, unhas e lã) e lâminas pregueadas de fibroína de seda.

A despeito de toda essa diversidade de tamanhos, formas e funções, todas as proteínas têm características comuns que nos permitem deduzir as suas estruturas e entender as suas propriedades. Veremos como isso é feito mais à frente neste capítulo.

- Proteínas são **poliamidas**, e as suas unidades monoméricas são compostas por aproximadamente 20 α-aminoácidos diferentes:



Um α-aminoácido
R é uma cadeia lateral no carbono α, a qual determina a identidade do aminoácido (Tabela 24.1).

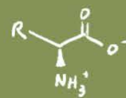


Uma parte de uma molécula de proteína
As ligações amida (peptídicas) estão sombreadas.
R_1 a R_5 pode ser qualquer uma das cadeias laterais possíveis.

- A sequência exata dos diferentes α-aminoácidos ao longo da cadeia de proteína é chamada de **estrutura primária** da proteína.

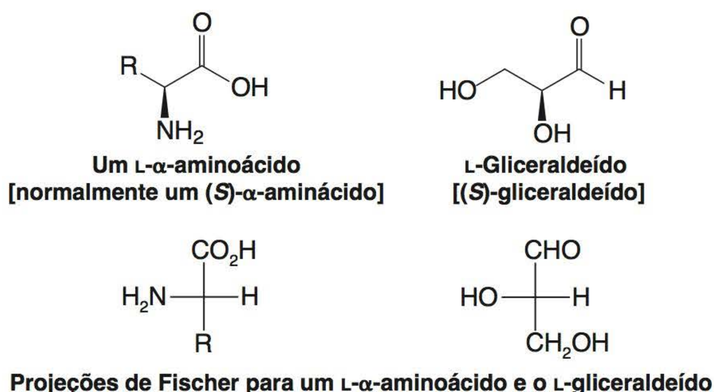
A estrutura primária de uma proteína, como o seu nome sugere, é de importância fundamental. Para que a proteína possa realizar a função a que se destina, a estrutura primária deve estar correta. Veremos mais adiante que quando a estrutura primária está correta, a cadeia de poliamida da proteína se dobra de maneiras específicas para dar-lhe a forma necessária para desempenhar a sua função específica.

- A dobra da cadeia de poliamida leva a níveis de complexidade mais altos, chamados de **estruturas secundária e terciária** da proteína.



- A **estrutura quaternária** se forma quando uma proteína contém um agregado de mais de uma cadeia de poliamida.
- A hidrólise de proteínas com ácido ou base produz uma mistura de aminoácidos.

Apesar de a hidrólise de proteínas naturais poder produzir até 22 aminoácidos diferentes, os aminoácidos têm uma importante característica estrutural em comum: Com exceção da glicina (cujas moléculas não são quirais), quase todos os aminoácidos naturais têm a configuração L no carbono α.* Isso significa que eles têm a mesma configuração relativa do L-gliceraldeído:



Um L-α-aminoácido [normalmente um (*S*)-α-aminácido]

L-Gliceraldeído [(*S*)-gliceraldeído]

Projeções de Fischer para um L-α-aminoácido e o L-gliceraldeído

24.2 Aminoácidos

24.2A Estruturas e Nomes

- Os 22 α-aminoácidos que podem ser obtidos de proteínas podem ser subdivididos em três grupos diferentes com base nas estruturas de suas cadeias laterais, R. Eles são mostrados na Tabela 24.1.

TABELA 24.1 L-Aminoácidos Encontrados em Proteínas

Estrutura	Nome	Abreviaturas[a]	pK_{a_1} α-CO_2H	pK_{a_2} α-NH_3^+	pK_{a_3} do grupo R	p*I*
Aminoácidos Neutros						
	Glicina	G ou Gly	2,3	9,6		6,0
	Alanina	A ou Ala	2,3	9,7		6,0
	Valina[b]	V ou Val	2,3	9,6		6,0
	Leucina[b]	L ou Leu	2,4	9,6		6,0

(continua)

*Alguns D-aminoácidos foram obtidos a partir de material que constitui as paredes celulares de bactérias e através da hidrólise de certos antibióticos.

TABELA 24.1 Continuação

Estrutura	Nome	Abreviaturas[a]	pK_{a_1} α-CO_2H	pK_{a_2} α-NH_3^+	pK_{a_3} do grupo R	pI
	Isoleucina[b]	I ou Ile	2,4	9,7		6,1
	Fenilalanina[b]	F ou Phe	1,8	9,1		5,5
	Tirosina	Y ou Tyr	2,2	9,1	10,1	5,7
	Triptofano[b]	W ou Trp	2,4	9,4		5,9
	Serina	S ou Ser	2,2	9,2		5,7
	Treonina[b]	T ou Thr	2,6	10,4		6,5
	Prolina	P ou Pro	2,0	10,6		6,3
	4-Hidroxiprolina (cis e trans)	O ou Hyp	1,9	9,7		6,3
	Cisteína	C ou Cys	1,7	10,8	8,3	5,0
	Cistina	Cys-Cys	1,6 2,3	7,9 9,9		5,1

(continua)

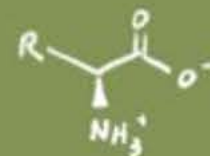


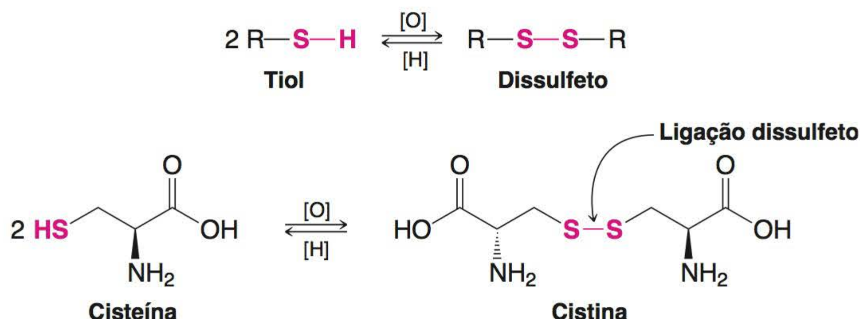
TABELA 24.1 Continuação

Estrutura	Nome	Abreviaturas[a]	pK_{a_1} α-CO_2H	pK_{a_2} α-NH_3^+	pK_{a_3} do grupo R	p*I*
	Metionina[b]	M ou Met	2,3	9,2		5,8
	Asparagina	N ou Asn	2,0	8,8		5,4
	Glutamina	Q ou Gln	2,2	9,1		5,7
Cadeias Laterais Contendo um Grupo Ácido (Carboxila)						
	Ácido aspártico	D ou Asp	2,1	9,8	3,9	3,0
	Ácido glutâmico	E ou Glu	2,2	9,7	4,3	3,2
Cadeias Laterais Contendo um Grupo Básico						
	Lisina[b]	K ou Lys	2,2	9,0	10,5[c]	9,8
	Arginina	R ou Arg	2,2	9,0	12,5[c]	10,8
	Histidina	H ou His	1,8	9,2	6,0[c]	7,6

[a]As abreviaturas com uma única letra são atualmente a forma mais utilizada na literatura bioquímica corrente.
[b]Aminoácido essencial.
[c]Os valores de pK_a se referem à amina protonada do grupo R.

Apenas 20 dos 22 α-aminoácidos na Tabela 24.1 são na realidade utilizados pelas células quando elas sintetizam as proteínas. Dois aminoácidos são sintetizados depois que a cadeia de poliamida está pronta. A hidroxiprolina (presente principalmente no colágeno) é sintetizada por meio da oxidação da prolina, e a cistina (presente na maioria das proteínas) é sintetizada a partir da cisteína.

A conversão da cisteína em cistina requer um comentário adicional. O grupo —SH da cisteína torna-a um *tiol*. Uma propriedade dos tióis é que eles podem ser convertidos em dissulfetos por agentes oxidantes moderados. Além disso, essa conversão pode ser revertida por agentes redutores moderados:



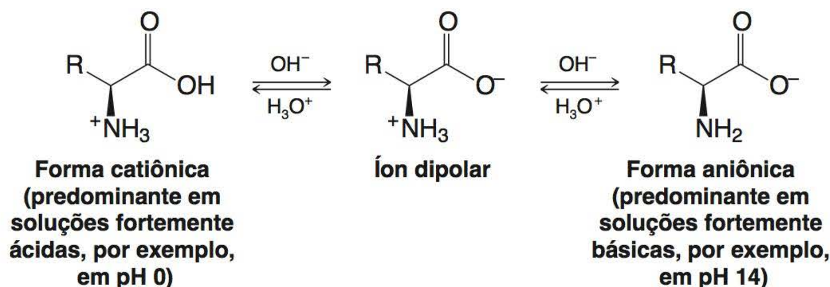
Veremos mais tarde como a **ligação dissulfeto** entre as unidades de cisteína em uma cadeia de proteína contribui para a estrutura e a forma como um todo dessa proteína.

24.2B Aminoácidos Essenciais

Os aminoácidos podem ser sintetizados por todos os organismos vivos, vegetais e animais. Entretanto, muitos animais superiores apresentam deficiência na capacidade de sintetizar todos os aminoácidos que eles necessitam para as suas proteínas. Desse modo, esses animais superiores precisam de determinados aminoácidos como parte de sua dieta alimentar. Para os seres humanos adultos existem oito **aminoácidos essenciais**; eles estão identificados na Tabela 24.1 por uma nota de rodapé.

24.2C Aminoácidos como Íons Dipolares

- Os aminoácidos contêm tanto um grupo básico ($-NH_2$) quanto um grupo ácido ($-CO_2H$).
- No estado sólido seco, os aminoácidos existem como **íons dipolares**, forma na qual o grupo carboxila está presente como íon carboxilato $-CO_2^-$, e o grupo amino está presente como íon amínio $-NH_3^+$. (Os íons dipolares são também chamados **zwitterions**.)
- Em solução aquosa existe um equilíbrio entre o íon dipolar e as formas aniônica e catiônica de um aminoácido.



Forma catiônica (predominante em soluções fortemente ácidas, por exemplo, em pH 0)

Íon dipolar

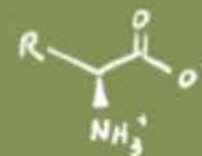
Forma aniônica (predominante em soluções fortemente básicas, por exemplo, em pH 14)

A forma predominante do aminoácido presente em uma solução depende do pH da solução e da natureza do aminoácido. Em soluções fortemente ácidas todos os aminoácidos estão presentes basicamente como cátions; em soluções fortemente básicas eles estão presentes como ânions.

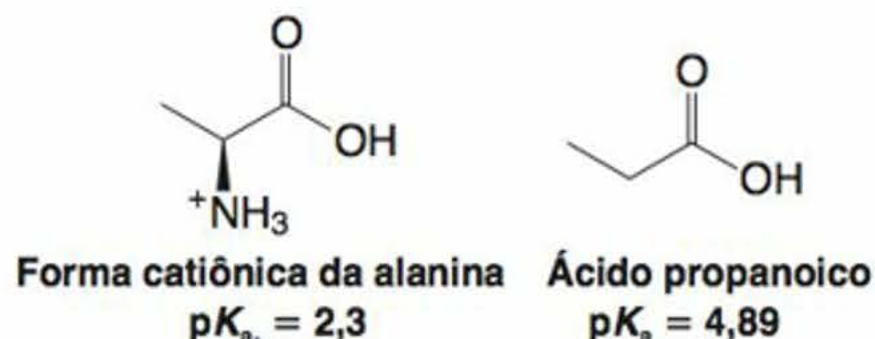
- O **ponto isoelétrico (p*I*)** é o pH no qual a concentração do íon dipolar é máxima, e as concentrações dos ânions e dos cátions são iguais.

Cada aminoácido tem um ponto isoelétrico específico. Eles são fornecidos na Tabela 24.1. As proteínas também têm pontos isoelétricos. Como veremos mais adiante (Seções 24.13 e 24.14), essa propriedade das proteínas é importante para a separação e a identificação das mesmas.

Inicialmente, consideremos um aminoácido que não contém grupos ácidos ou básicos — por exemplo, a alanina.



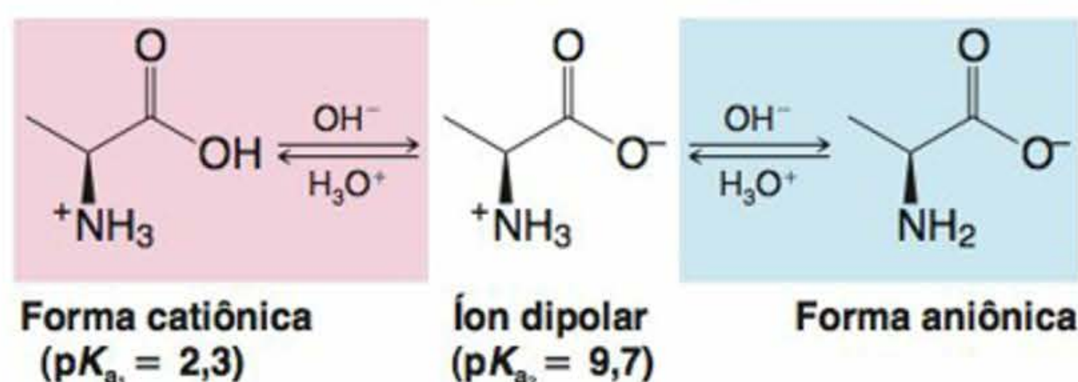
Se a alanina é dissolvida em uma solução fortemente ácida (por exemplo, pH 0), ela está principalmente presente sob uma forma catiônica. Nessa circunstância, o grupo amino está protonado (contém uma carga formal +1) e o grupo ácido carboxílico é neutro (não tem carga formal). Como é típico de um α-aminoácido, o pK_a para o hidrogênio do ácido carboxílico da alanina é consideravelmente mais baixo (2,3) do que o pK_a de um ácido carboxílico comum (por exemplo, para o ácido propanoico, pK_a = 4,89):



Forma catiônica da alanina **Ácido propanoico**
pK_{a_1} = 2,3 **pK_a = 4,89**

A razão para a acidez mais elevada do grupo carboxila em um α-aminoácido é o efeito indutivo do cátion amínio vizinho, o qual ajuda a estabilizar o ânion carboxilato formado quando ele perde um próton. A perda de um próton do grupo carboxila em um α-aminoácido catiônico deixa a molécula eletricamente neutra (na forma de um íon dipolar). Esse equilíbrio é mostrado na parte sombreada vermelha no esquema adiante.

O grupo amino protonado de um α-aminoácido também é ácido, mas menos do que o grupo ácido carboxílico. O pK_a do grupo amínio na alanina é 9,7. O equilíbrio para a perda de um próton amínio é mostrado na parte sombreada azul no esquema a seguir. O próton do ácido carboxílico é sempre perdido antes do próton do grupo amínio em um α-aminoácido.



Forma catiônica (pK_{a_1} = 2,3) **Íon dipolar (pK_{a_2} = 9,7)** **Forma aniônica**

O estado de um α-aminoácido em um determinado pH é governado por uma combinação de dois equilíbrios, como mostrado no esquema anterior para a alanina. O ponto isoelétrico (p*I*) de um aminoácido como a alanina é a média de pK_{a_1} e pK_{a_2}:

$$pI = \tfrac{1}{2}(2{,}3 + 9{,}7) = 6{,}0 \quad \text{(ponto isoelétrico da alanina)}$$

Quando uma base é adicionada em uma solução contendo a forma catiônica da alanina (por exemplo, inicialmente em pH 0), o primeiro próton removido é o próton do ácido carboxílico, como havíamos dito. No caso da alanina, quando o pH chega a 2,3, metade dos prótons do ácido carboxílico terá sido removido. Esse pH representa o pK_a do próton do ácido carboxílico da alanina, como pode ser demonstrado por meio da **equação de Henderson–Hasselbalch**.

- A **equação de Henderson–Hasselbalch** mostra que para um ácido (HA) e a sua base conjugada (A^-), quando [HA] = [A^-], então pH = pK_a.

$$pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

Equação de Henderson-Hasselbalch

Desse modo, quando o ácido é neutralizado pela metade,

$$[HA] = [A^-],\ \log \frac{[HA]}{[A^-]} = 0,\ \text{e assim pH} = pK_a$$

À medida que se adiciona mais base a essa solução, a alanina atinge o seu ponto isoelétrico (p*I*), o pH no qual todos os prótons do ácido carboxílico da alanina foram removidos, mas não os seus prótons amínio. Por isso, as moléculas estão eletricamente neutras (elas estão na forma de seu íon dipolar ou zwitteriônica) porque o grupo carboxilato contém uma carga –1 e o grupo amínio uma carga +1. O p*I* da alanina é 6,0.

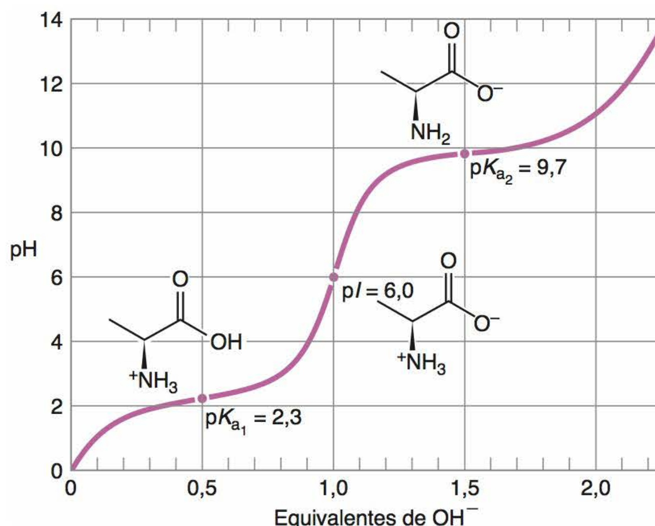
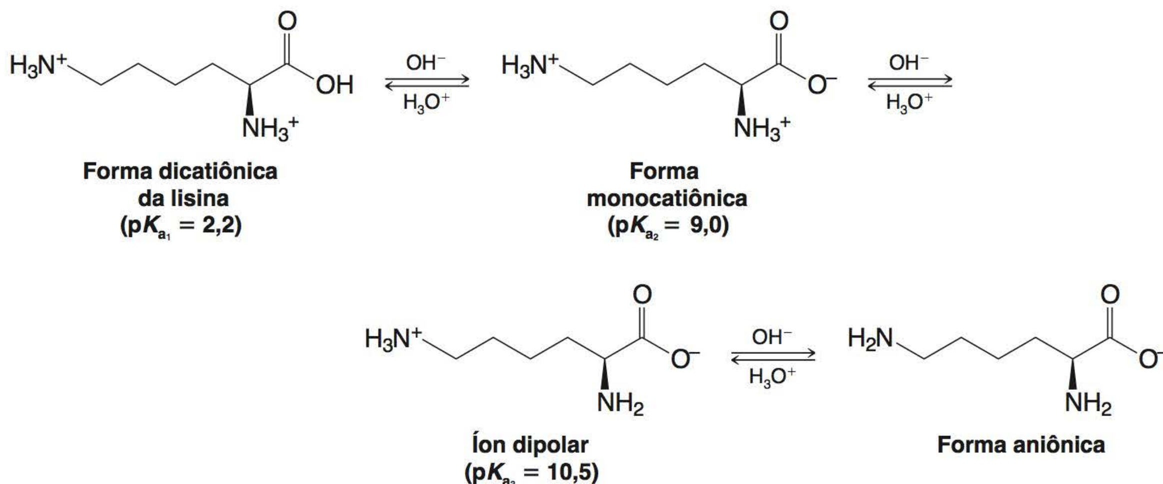


Figura 24.1 Uma curva de titulação para a alanina.

Agora, à medida que continuamos a adicionar a base, os prótons dos íons amínio começarão a ser removidos, até que em pH 9,7 metade dos grupos amínio terão perdido um próton. Esse pH representa o pK_a do grupo amínio. Finalmente, ao se adicionar ainda mais base, os prótons amínio restantes serão perdidos até que todas as moléculas de alanina tenham perdido os seus prótons amínio. Nesse ponto (por exemplo, pH 14) as moléculas contêm uma carga aniônica líquida devido ao seu grupo carboxilato. Os grupos amino agora são eletricamente neutros.

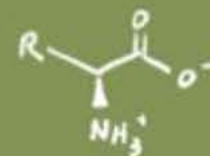
A Fig. 24.1 mostra uma curva de titulação para esses equilíbrios. O gráfico representa a variação de pH como uma função do número de equivalentes molares da base. Uma vez que a alanina tem dois prótons a serem perdidos na sua forma catiônica, quando se adiciona um equivalente molar de base, cada uma das moléculas terá perdido um próton e elas estarão eletricamente neutras (íon dipolar ou forma zwitteriônica).

Se um aminoácido contém uma cadeia lateral onde se acha presente um grupo ácido ou básico, os equilíbrios se tornam mais complexos. Consideremos, por exemplo, a lisina, um aminoácido que tem um grupo —NH_2 adicional no seu carbono ε. Em solução fortemente ácida, a lisina está presente como um dicátion porque ambos os grupos amino estão protonados. O primeiro próton a ser perdido com a elevação do pH é o próton do grupo carboxila (pK_{a_1} = 2,2), o segundo é o do grupo α-amínio (pK_{a_2} = 9,0) e o último provém do grupo ε-amínio (pK_{a_3} = 10,5):



O ponto isoelétrico da lisina é a média entre pK_{a_2} (referente ao monocátion) e pK_{a_3} (correspondente ao íon dipolar).

$$pI = \tfrac{1}{2}(9{,}0 + 10{,}5) \; + 9{,}8 \quad \text{(ponto isoelétrico da lisina)}$$



Problema de Revisão 24.1

Qual é forma do ácido glutâmico que você espera que predomine em **(a)** uma solução fortemente ácida, **(b)** uma solução fortemente básica e **(c)** no seu ponto isoelétrico (p*I* 3,2)? **(d)** O ponto isoelétrico da glutamina (p*I* 5,7) é consideravelmente maior do que o do ácido glutâmico. Explique.

Problema de Revisão 24.2

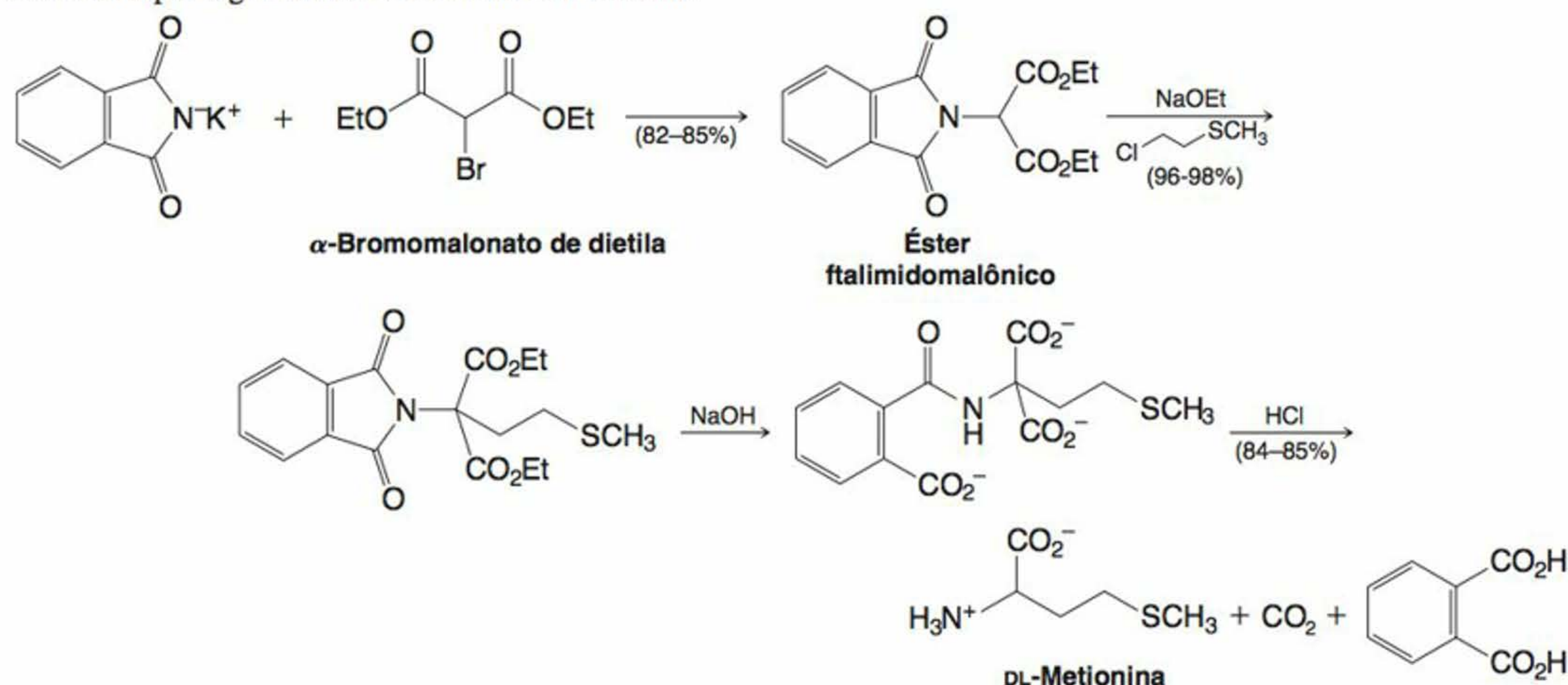
O grupo guanidino $-NH-C(=NH)-NH_2$ da arginina é um dos grupos orgânicos mais fortemente básicos. Explique.

24.3 *Síntese de α-Aminoácidos*

Existe toda uma variedade de métodos concebidos para a síntese de α-aminoácidos. Nós descreveremos dois métodos que são baseados nas reações que já estudamos anteriormente. A síntese assimétrica é um importante objetivo na síntese de α-aminoácidos devido à atividade biológica das formas enantioméricas naturais desses α-aminoácidos, e também por conta da relevância comercial dos produtos produzidos através dessas rotas.

24.3A A partir de Ftalimida Potássica

Este método, que é uma modificação da síntese de Gabriel de aminas (Seção 20.4A), utiliza a ftalimida potássica e o α-bromomalonato de dietila para preparar um éster *imido*malônico. O exemplo seguinte mostra a síntese da metionina:

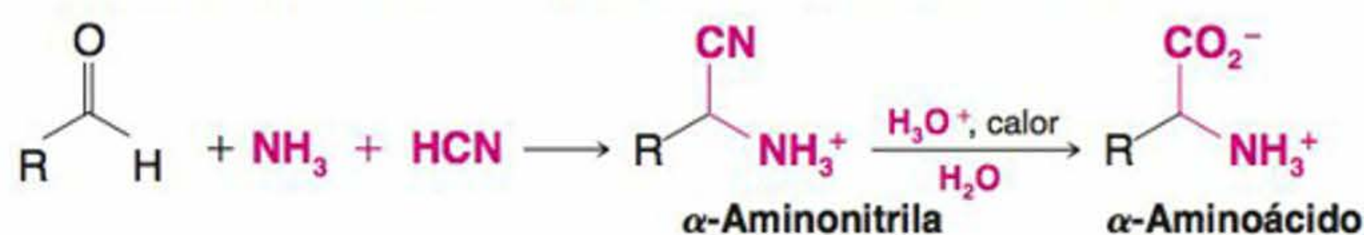


Problema de Revisão 24.3

A partir do α-bromomalonato de dietila e da ftalimida potássica, e utilizando quaisquer outros reagentes necessários, mostre como você pode sintetizar: **(a)** DL-leucina, **(b)** DL-alanina e **(c)** DL-fenilalanina.

24.3B A Síntese de Strecker

O tratamento de um aldeído com amônia e cianeto de hidrogênio produz uma α-aminonitrila. A hidrólise do grupo nitrila (Seção 17.3) da α-aminonitrila converte a α-aminonitrila em um α-aminoácido. Essa síntese é chamada de síntese de Strecker:

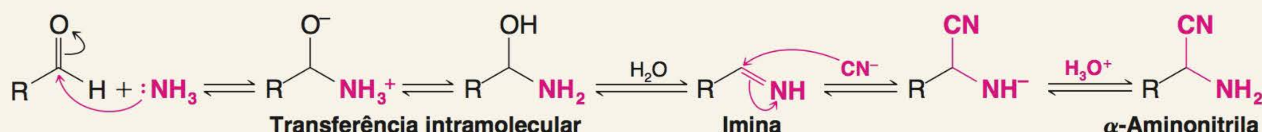


A primeira etapa dessa síntese provavelmente envolve a formação inicial de uma imina a partir do aldeído e da amônia, seguida pela adição do cianeto de hidrogênio.



UM MECANISMO PARA A REAÇÃO

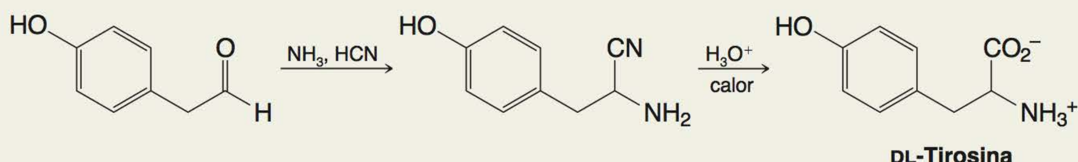
Formação de uma α-Aminonitrila durante a Síntese de Strecker



Problema Resolvido 24.1

Esboce uma síntese de Strecker da DL-tirosina.

RESPOSTA

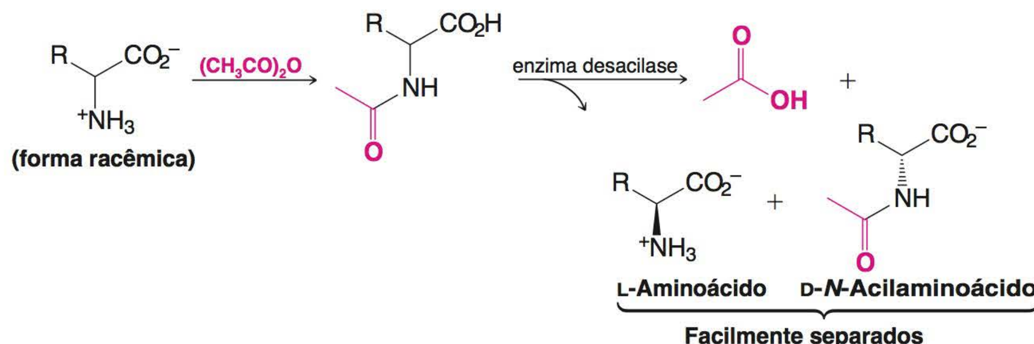


Problema de Revisão 24.4 **(a)** Esboce uma síntese de Strecker para a DL-fenilalanina. **(b)** A DL-metionina também pode ser obtida por meio de uma síntese de Strecker. O aldeído de partida necessário pode ser preparado a partir da acroleína ($CH_2{=}CHCHO$) e do metanotiol (CH_3SH). Esboce todas as etapas nessa síntese da DL-metionina.

24.3C Resolução de DL-Aminoácidos

Com exceção da glicina, que não tem centro de quiralidade, os aminoácidos produzidos pelos métodos apresentados são obtidos na forma de misturas racêmicas. Para obter o L-aminoácido natural devemos, naturalmente, resolver a forma racêmica. Isso pode ser feito de várias maneiras, incluindo os métodos apresentados na Seção 20.3F.

Um método especialmente interessante para resolver aminoácidos é baseado na utilização de enzimas chamadas de *desacilases*. Essas enzimas catalisam a hidrólise de *N-acilaminoácidos* em organismos vivos. Uma vez que o sítio ativo da enzima é quiral, ela hidrolisa apenas os *N*-acilaminoácidos de configuração L. Quando ela é posta em contato com uma mistura racêmica de *N*-acilaminoácidos, apenas o derivado do L-aminoácido é afetado; isso permite que os produtos sejam facilmente separados:

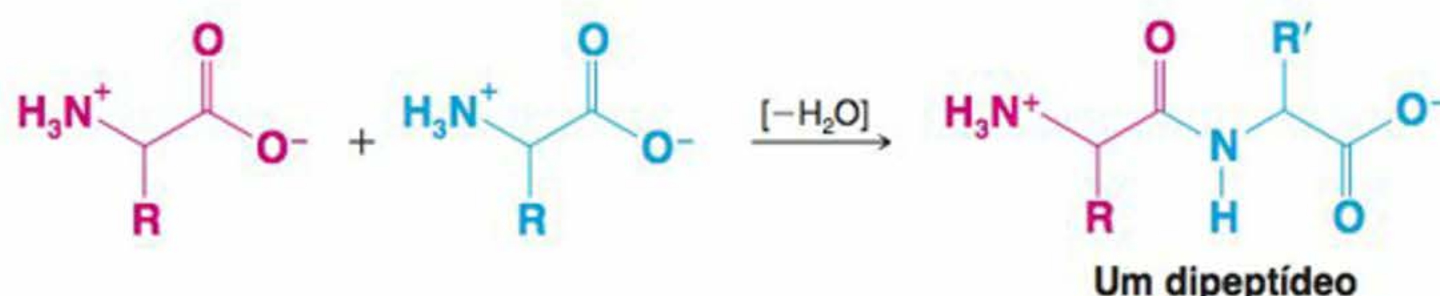


24.4 Polipeptídeos e Proteínas

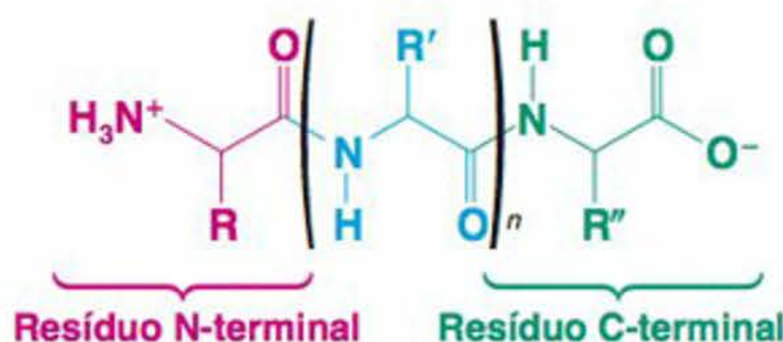
Os aminoácidos são polimerizados nos sistemas vivos pelas enzimas que formam ligações amida entre o grupo amino de um aminoácido e o grupo carboxila de outro.

- Uma molécula formada pela união de aminoácidos é chamada de **peptídeo**, e as ligações amida presentes no peptídeo são chamadas de **ligações peptídicas**. Cada aminoácido no peptídeo é chamado de **resíduo de aminoácido**.

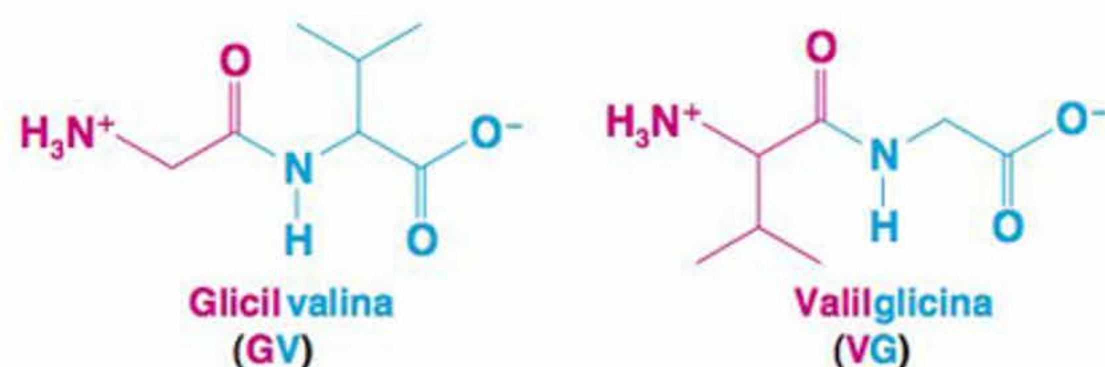
Os peptídeos que contêm 2, 3, alguns (3–10), ou muitos aminoácidos são chamados de **dipeptídeos**, **tripeptídeos**, **oligopeptídeos** e **polipeptídeos**, respectivamente. As **proteínas** são polipeptídeos consistindo em uma ou mais cadeias polipeptídicas.



Os polipeptídeos são **polímeros lineares**. Uma das extremidades da cadeia polipeptídica termina em um resíduo de aminoácido que tem um grupo $-NH_3^+$ livre; a outra extremidade termina em um resíduo de aminoácido contendo um grupo $-CO_2^-$ livre. Esses dois grupos são chamados, respectivamente, de **resíduo N-terminal** e **resíduo C-terminal**:



- Por convenção, escrevemos as estruturas de peptídeos e proteínas posicionando o resíduo de aminoácido N-terminal à esquerda e o resíduo C-terminal à direita:



O tripeptídeo glicilvalilfenilalanina tem a seguinte fórmula estrutural:



Torna-se uma tarefa difícil escrever uma fórmula estrutural completa para uma cadeia polipeptídica que contém mais do que alguns resíduos de aminoácidos. Nesta situação, o emprego de abreviaturas constituídas de uma letra (Tabela 24.1) é a norma para indicar a sequência de aminoácidos. As sequências de peptídeos muito curtas ainda são algumas vezes representadas com abreviaturas de três letras (Tabela 24.1).

24.4A Hidrólise

Quando uma proteína ou polipeptídeo sofre refluxo com ácido clorídrico 6 mol L^{-1} por 24 h, geralmente ocorre a hidrólise de todas as ligações amida, liberando uma mistura dos seus aminoácidos constituintes. A separação cromatográfica e a análise quantitativa dessa mistura podem então ser utilizadas para determinar os aminoácidos que compunham o polipeptídeo original e as suas quantidades relativas.

Um método cromatográfico para separação de uma mistura de aminoácidos é baseado na utilização de *resinas de troca catiônica* (Fig. 24.2), que são polímeros insolúveis contendo grupos sulfonatos. Se uma solução ácida contendo uma mistura de aminoácidos é passada através de uma coluna preenchida com uma resina de troca catiônica, os aminoácidos serão adsorvidos pela resina por causa das forças de atração entre os grupos sulfonato carregados negativamente e os aminoácidos carregados positivamente. A intensidade da adsorção varia com a basicidade dos aminoácidos individuais; aqueles que são mais básicos são mais firmemente mantidos. Se a coluna é então lavada com uma solução-tampão em um determinado pH, os aminoácidos individuais são dessorvidos da coluna com velocidades diferentes, e ao final são separados. Em uma versão automatizada dessa análise, desenvolvida na Universidade de Rockefeller em 1950, o eluato é misturado com **ninidrina**, um composto que reage com a maioria dos aminoácidos produzindo um derivado de cor púrpura intensa ($\lambda_{máx}$ 570 nm). O analisador de aminoácidos é concebido de tal forma a medir continuamente a absorvância do eluato (em 570 nm) e registrar essa absorvância como uma função do volume do efluente.

Um gráfico típico obtido de um analisador automático de aminoácidos é mostrado na Fig. 24.3. Quando o procedimento é padronizado, as posições dos picos são características de aminoácidos individuais, e as áreas sob os picos correspondem às suas quantidades relativas.

A ninidrina é o hidrato da indano-1,2,3-triona. Com exceção da prolina e da hidroxiprolina, todos os α-aminoácidos encontrados nas proteínas reagem com a ninidrina produzindo o mesmo ânion de intensa coloração púrpura ($\lambda_{máx}$ 570 nm). Não analisaremos o mecanismo aqui, mas observe que a única parte do ânion derivada do α-aminoácido é o nitrogênio:

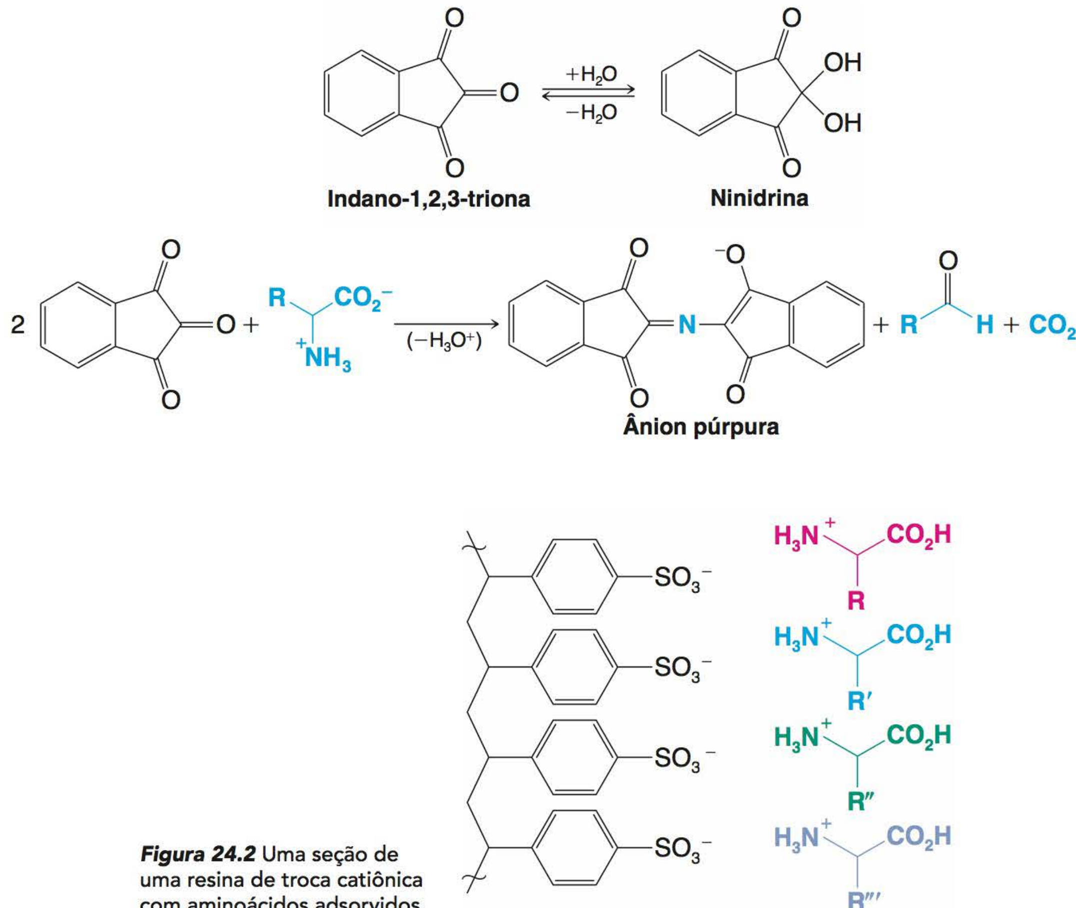
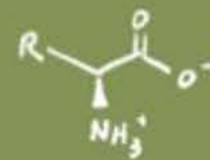


Figura 24.2 Uma seção de uma resina de troca catiônica com aminoácidos adsorvidos.



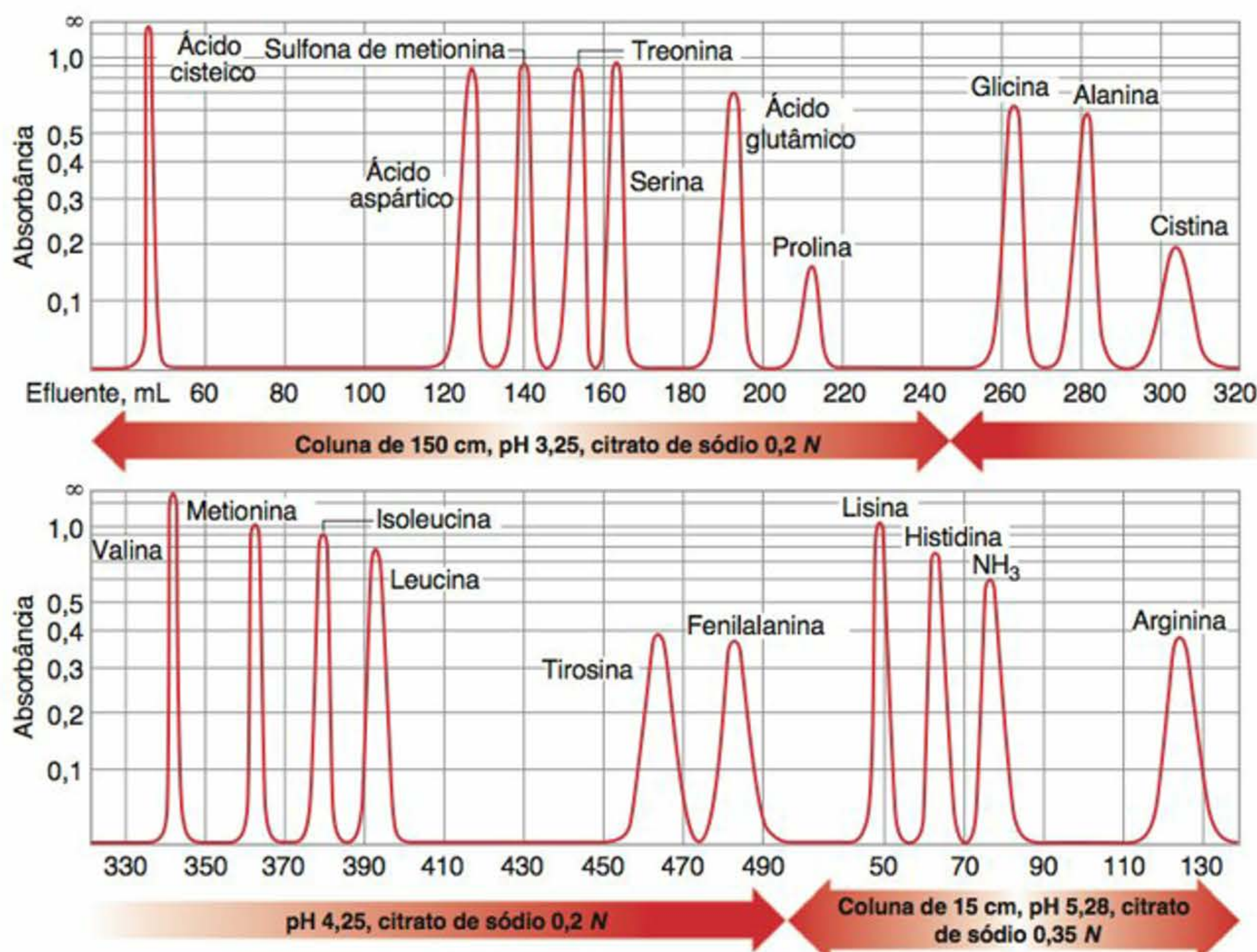


Figura 24.3 Resultado típico fornecido por um analisador automático de aminoácidos. (Adaptado com permissão de Spackman, D. H., Stein, W. H. e Moore, S., *Analytical Chemistry, 30(7)*, pp. 1190–1206, Figura 2, 1958. Copyright 1958 American Chemical Society.)

A prolina e a hidroxiprolina não reagem com a ninidrina da mesma forma porque os seus grupos α-amino são aminas secundárias e parte de um anel de cinco membros.

A análise de misturas de aminoácidos também pode ser feita muito facilmente por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), e esse é atualmente o método mais comum. Uma resina de troca catiônica é utilizada para preenchimento da coluna em algumas análises de CLAE (veja a Seção 24.14), enquanto outras análises requerem materiais hidrofóbicos para constituição da coluna (fase reversa). A identificação dos aminoácidos separados por CLAE pode ser feita através da comparação com os tempos de retenção de amostras-padrão. Os instrumentos que combinam CLAE com espectrometria de massas tornam viável a identificação direta (veja a Seção 24.5E).

24.5 *Estrutura Primária de Polipeptídeos e Proteínas*

A sequência de resíduos de aminoácidos em um polipeptídeo ou uma proteína corresponde à sua **estrutura primária**. Um peptídeo simples composto de três aminoácidos (um tripeptídeo) pode ter 6 sequências de aminoácidos diferentes; um tetrapeptídeo pode apresentar até 24 sequências diferentes. Para uma proteína composta de 20 aminoácidos diferentes em uma única cadeia de 100 resíduos, existem $20^{100} = 1{,}27 \times 10^{130}$ sequências peptídicas possíveis, um número muito maior do que o número estimado de átomos no universo (9×10^{78})! Claramente, uma das coisas mais importantes para se determinar sobre uma proteína é a sequência de seus aminoácidos. Felizmente, existe uma variedade de métodos disponíveis para determinar a sequência de aminoácidos em um polipeptídeo. Começaremos com as técnicas de **análise de resíduos terminais** utilizadas para identificar os aminoácidos N-terminal e C-terminal.

24.5A Degradação de Edman

O procedimento mais largamente utilizado para a identificação do aminoácido N-terminal em um peptídeo é o método da **degradação de Edman** (desenvolvido por Pehr Edman, da Universidade de Lund, Suécia). Esse método pode ser usado em série para fazer a sequência de peptídeos com até aproximadamente 60 resíduos de comprimento. O processo funciona tão bem que equipamentos chamados de sequenciadores de aminoácidos foram desenvolvidos para realizar o processo de degradação de Edman em ciclos automatizados.

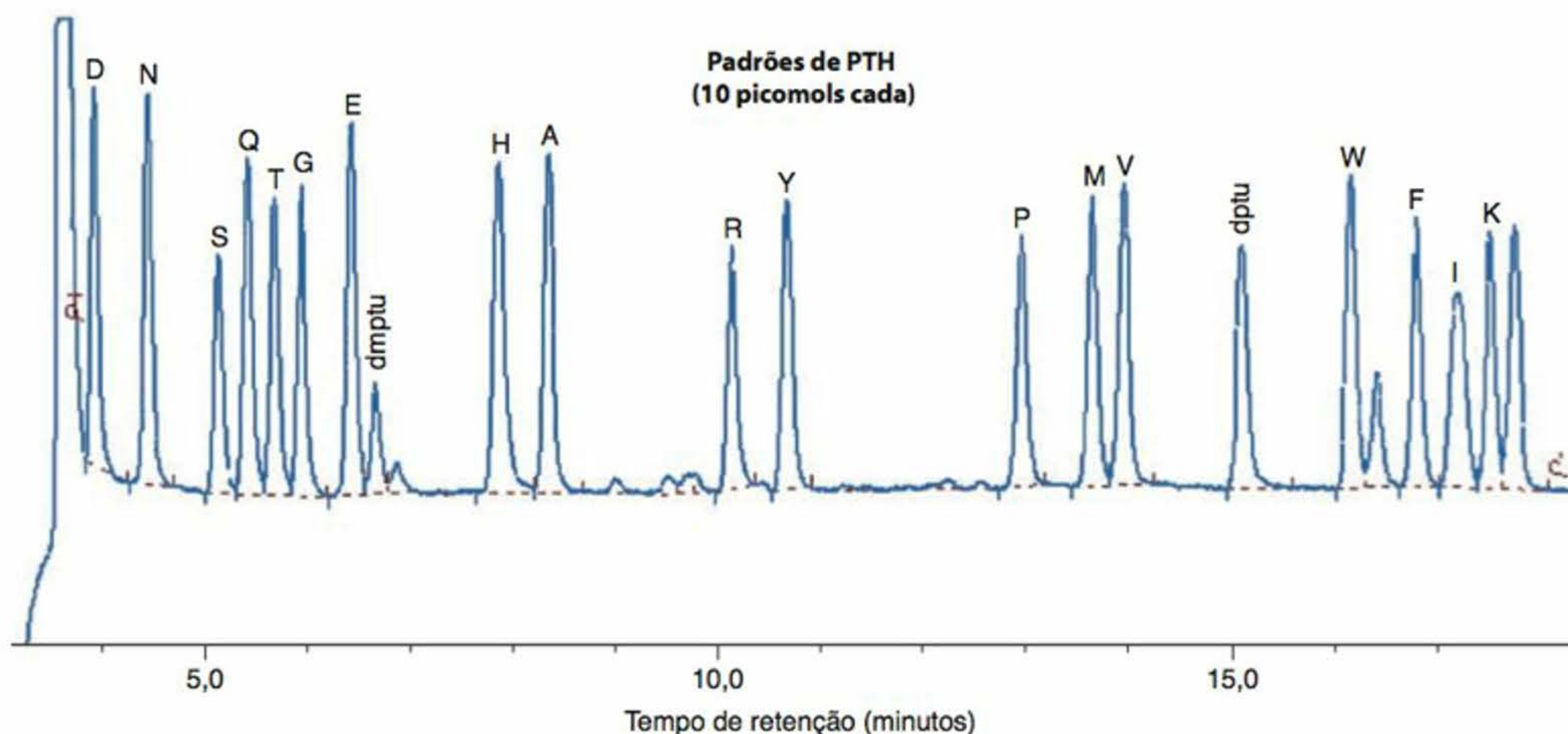
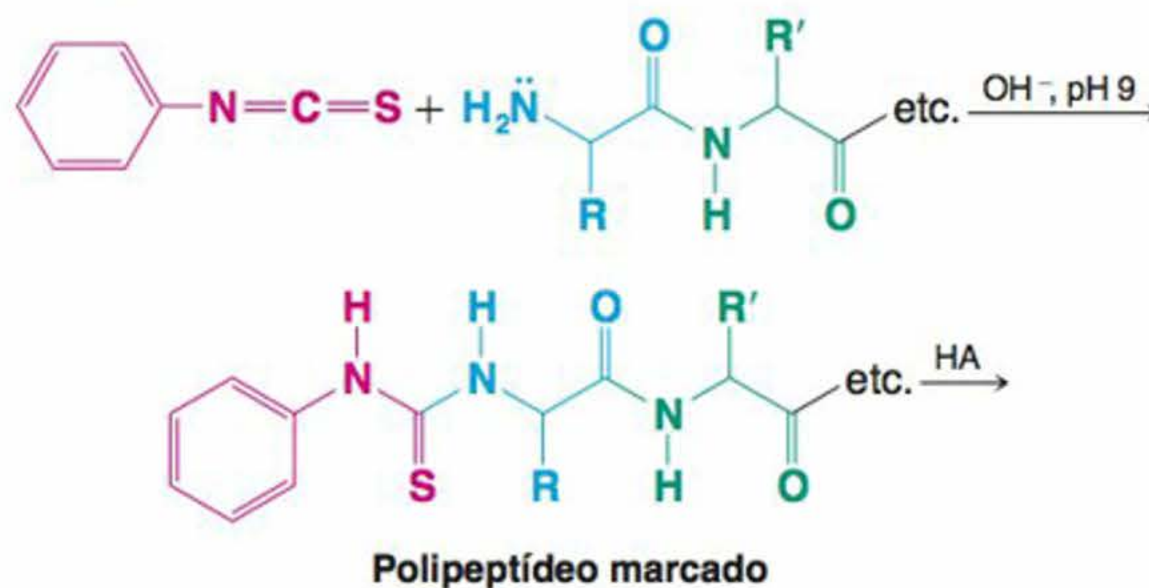
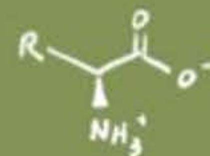
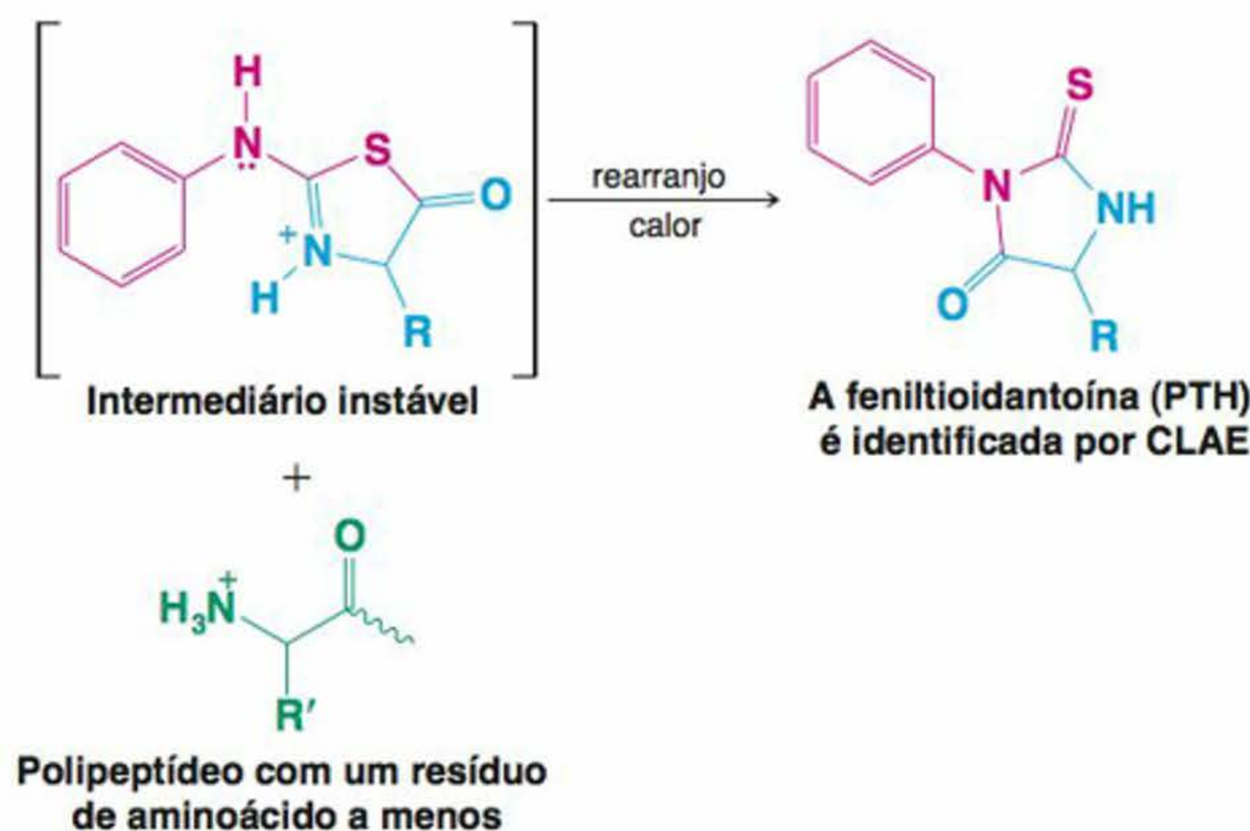


Figura 24.4 Corrida de padrões de aminoácidos PTH em um instrumento Procise; veja a Tabela 24.1 para a abreviatura dos aminoácidos. Os picos marcados dmptu (dimetilfeniltioureia) e dptu (difeniltioureia) correspondem a produtos de reações secundárias da degradação de Edman. (*Cortesia da Applied Biosystems.*)

A química da degradação de Edman é baseada em uma reação de marcação entre o grupo amino N-terminal e o isotiocianato de fenila, C_6H_5—N=C=S. O isotiocianato de fenila reage com o grupo amino N-terminal formando um derivado da feniltiocarbamila, que é então removido da cadeia peptídica por ácido. Produz-se uma anilinotioazolinona (ATZ), instável, que sofre rearranjo em um derivado feniltioidantoína (PTH) do aminoácido, estável. No processo automatizado, o derivado PTH é introduzido diretamente em um cromatógrafo líquido de alta eficiência e identificado através de comparação do seu tempo de retenção com os de derivados de PTH de aminoácidos conhecidos (Fig. 24.4). O ciclo é então repetido para o próximo aminoácido N-terminal. Os analisadores de sequência de peptídeos automatizados podem realizar uma única etapa da degradação de Edman em aproximadamente 30 minutos utilizando apenas quantidades da ordem de picomols da amostra de polipeptídeo.





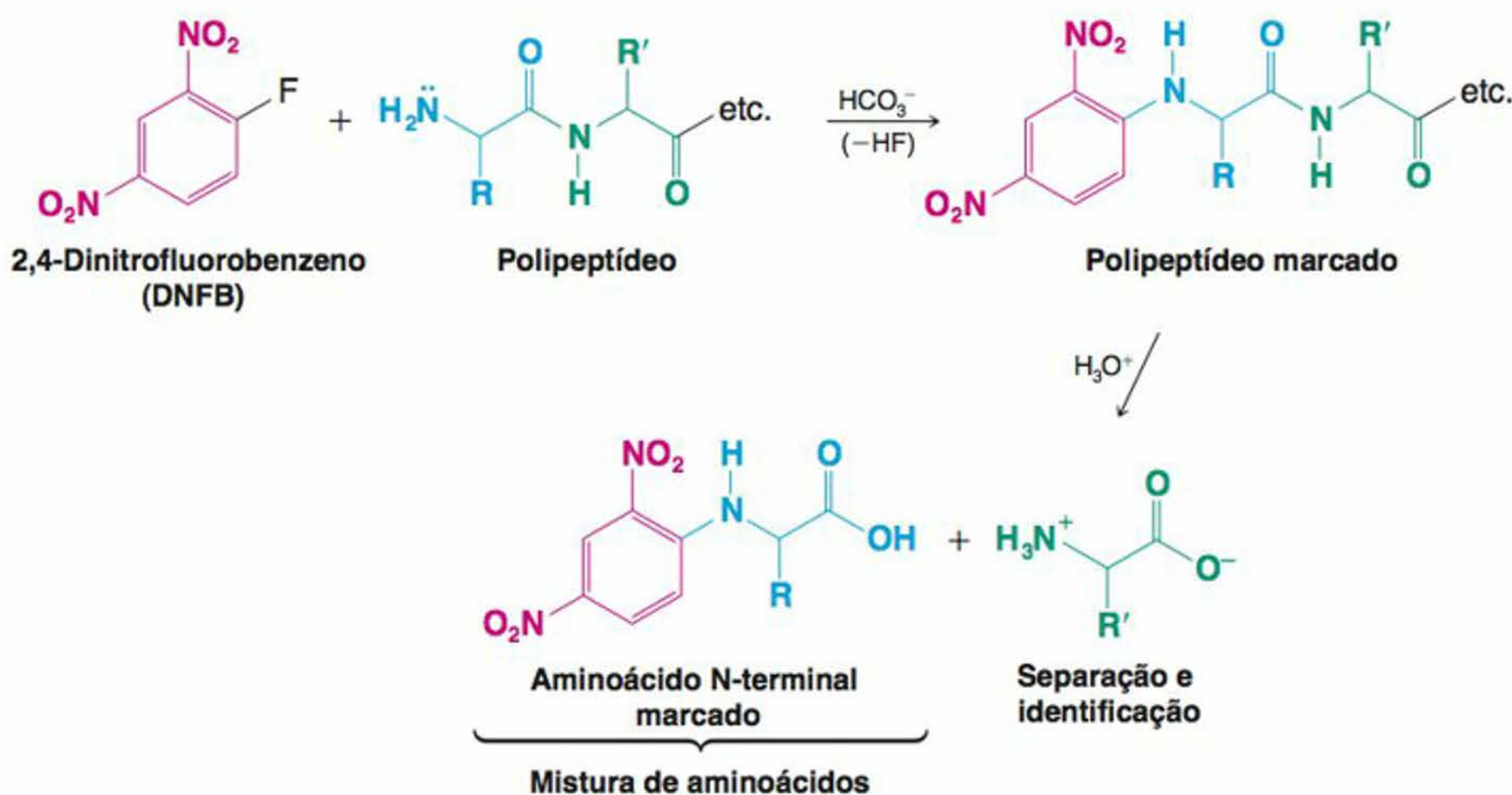


24.5B Análise de N-Terminal de Sanger



Esse método foi introduzido por Frederick Sanger, da Universidade de Cambridge, em 1945. Sanger utilizou extensivamente esse procedimento na determinação da sequência de aminoácidos da insulina, e recebeu o Prêmio Nobel em química por esse trabalho em 1958.

Outro método para a análise sequêncial é a **análise de N-terminal de Sanger**, baseada na utilização do 2,4-dinitrofluorobenzeno (DNFB). Quando um polipeptídeo é tratado com DNFB em solução ligeiramente básica, ocorre uma reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr, Seção 21.11A) envolvendo o grupo amino livre do resíduo N-terminal. A hidrólise subsequente do polipeptídeo fornece uma mistura de aminoácidos no qual o aminoácido N-terminal é marcado com um grupo 2,4-dinitrofenila. Após a separação desse aminoácido da mistura, ele pode ser identificado através da comparação com padrões conhecidos.



O 2,4-dinitrofluorobenzeno reagirá com qualquer grupo amino livre em um polipeptídeo, incluindo o grupo ε-amino da lisina, e esse fato dificulta as análises de Sanger. Por outro lado, apenas o resíduo de aminoácido N-terminal de um peptídeo conterá o grupo 2,4-dinitrofenila no seu grupo α-amino. Apesar disso, o método de análise de N-terminal de Edman é muito mais amplamente utilizado.

Problema de Revisão 24.5

A propriedade de retirar elétrons do grupo 2,4-dinitrofenila faz com que a separação dos aminoácidos marcados seja muito fácil. Sugira como isso é feito.

24.5C Análise de C-Terminal

Os resíduos C-terminais podem ser identificados através da utilização de enzimas digestivas chamadas de *carboxipeptidases*. Estas enzimas catalisam especificamente a hidrólise da ligação amida do resíduo de aminoácido contendo um grupo $—CO_2H$ livre, liberando-o como um aminoácido livre. No entanto, uma carboxipeptidase continuará a atacar a cadeia de polipeptídeo que resta, seccionando sucessivamente os resíduos de C-terminal. Devido a isso é necessário rastrear os aminoácidos liberados como uma função do tempo. Na melhor das hipóteses, esse procedimento pode apenas ser aplicado a uma sequência limitada de aminoácidos. Depois de um certo tempo a situação torna-se confusa demais para ser entendida.

Problema de Revisão 24.6 **(a)** Escreva uma reação mostrando como o 2,4-dinitrofluorobenzeno pode ser utilizado para identificar o aminoácido N-terminal do VAG. **(b)** Que produtos você espera (após a hidrólise) quando o VKG é tratado com 2,4-dinitrofluorobenzeno?

Problema de Revisão 24.7 Escreva as reações envolvidas em uma série de degradações de Edman do MIR.

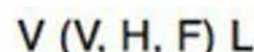
24.5D Análise Sequencial Completa

A análise sequencial por meio da degradação de Edman ou de outros métodos torna-se impraticável com proteínas e polipeptídeos grandes. Felizmente, existem técnicas para quebrar peptídeos em fragmentos de tamanhos manipuláveis. Por exemplo, a **hidrólise parcial** com ácido diluído gera uma família de peptídeos quebrados em posições aleatórias e de tamanhos variáveis. O sequenciamento desses fragmentos e a procura por pontos de superposição permitem reconstituir o sequenciamento do peptídeo original.

Vejamos um exemplo simples: foi fornecido um pentapeptídeo que se sabe conter valina (dois resíduos), leucina (um resíduo), histidina (um resíduo) e fenilalanina (um resíduo), conforme determinado pela hidrólise e pela análise automática de aminoácidos. Com esta informação podemos escrever a "fórmula molecular" da proteína da seguinte maneira, utilizando vírgulas para indicar que a sequência é desconhecida:

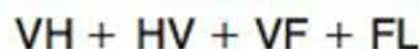


Vamos então supor que utilizando DNFB e carboxipeptidase descobrimos que a valina e a leucina são os resíduos N-terminal e C-terminal, respectivamente. Até aqui sabemos o seguinte:



Mas a sequência dos três aminoácidos não terminais ainda é desconhecida.

Podemos então submeter o pentapeptídeo à hidrólise ácida parcial e obter os seguintes dipeptídeos. (Podemos também obter aminoácidos individuais e fragmentos maiores, ou seja, tripeptídeos e tetrapeptídeos.)



Os pontos de superposição dos dipeptídeos (isto é, H, V e F) nos dizem que o pentapeptídeo original deve ter sido o seguinte:



A **quebra específica do sítio** de ligações peptídicas é possível com enzimas e também com reagentes especializados, e esses métodos são atualmente mais amplamente utilizados do que a hidrólise parcial. Por exemplo, a enzima tripsina catalisa preferencialmente a hidrólise de ligações peptídicas no lado do C-terminal da arginina e da lisina. A quebra química em sítios específicos pode ser feita com brometo de cianogênio (CNBr), o qual quebra as ligações peptídicas no lado do C-terminal dos resíduos de metionina. O emprego desses métodos de quebra seletiva de sítios em amostras separadas de um determinado polipeptídeo resulta em fragmentos que têm sequências superpostas. Após sequenciar os

fragmentos individuais, eles são alinhados entre si com base nas suas seções de superposição, chegando-se com isso a uma sequência para a proteína original.

24.5E Sequenciamento de Peptídeos Utilizando Espectrometria de Massa e Bancos de Dados de Sequências

Dentre outros métodos para determinar a sequência de um polipeptídeo tem-se a espectrometria de massa e a comparação das sequências de peptídeo parciais com bancos de dados de sequências completas conhecidas.

Sequenciamento Escalonado A espectrometria de massa é particularmente poderosa porque técnicas sofisticadas permitem a análise das massas das proteínas com uma precisão muito elevada. Em uma técnica de espectrometria de massa chamada de "sequenciamento escalonado" prepara-se um digerido enzimático, o qual fornece uma mistura de fragmentos de peptídeos que diferem entre si no comprimento de um resíduo de aminoácido (por exemplo, por meio da carboxipeptidase). O digesto é uma família de peptídeos onde cada um é o resultado da quebra sucessiva do resíduo da cadeia. A análise espectrométrica dessa mistura produz uma família de picos correspondendo à massa molecular de cada peptídeo. Cada pico no espectro difere do próximo pela massa molecular do aminoácido responsável pela diferença nas estruturas. Com esses dados, pode-se montar a série de picos a partir do fragmento de massa mais baixa para o de massa mais alta (ou vice-versa), "lendo" a sequência do peptídeo a partir da diferença de massa entre cada pico. A diferença de massa entre cada fragmento de peptídeo e o próximo representa o aminoácido naquele ponto ao longo da sequência, e consequentemente pode-se ler uma sequência inteira a partir da série de massas de fragmentos. Esta técnica também vem sendo aplicada no sequenciamento de oligonucleotídeos.

Espectrometria de Massa Tandem ou Sequencial (EM/EM) A quebra aleatória de um peptídeo, similar àquela da hidrólise parcial com ácido, também pode ser realizada com a espectrometria de massa. Uma proteína inteira introduzida em um espectrômetro de massa pode ser quebrada em fragmentos menores através da colisão com moléculas de gás deliberadamente introduzidas na câmara de vácuo do espectrômetro de massas (esta técnica é chamada de dissociação induzida por colisão, DIC). Estes fragmentos de peptídeo podem ser selecionados individualmente para análise utilizando-se uma técnica chamada de espectrometria de massas tandem ou sequencial (EM/EM). Os espectros de massa desses fragmentos aleatórios podem ser comparados com bancos de dados de espectros de massa para determinar a sequência da proteína.

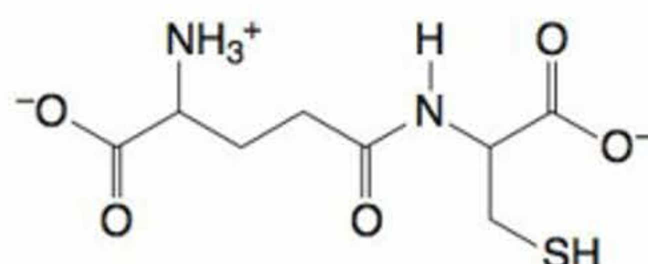
Hidrólise Parcial e Comparação da Sequência Em alguns casos também é possível estabelecer a sequência de um polipeptídeo desconhecido por meio do sequenciamento de apenas alguns de seus aminoácidos, e comparando esta sequência parcial com bancos de dados de sequências conhecidas para polipeptídos ou proteínas completos. Esse procedimento funciona se o peptídeo desconhecido corresponde a um daqueles que já foi estudado anteriormente. (Os estudos da expressão de proteínas conhecidas são uma das dimensões da área da proteômica, Seção 24.14.) Devido às muitas permutações de sequências que são teoricamente possíveis e à singularidade da estrutura de cada proteína, basta geralmente uma sequência de apenas 10–25 resíduos de peptídeos para gerar dados compatíveis com apenas um ou com um número pequeno de polipeptídeos conhecidos. A sequência parcial pode ser determinada pelo método de Edman ou por espectrometria de massa. Por exemplo, a enzima lisozima, com 129 resíduos de aminoácidos (veja a Seção 24.10), pode ser identificada com base apenas na sequência de seus primeiros 15 resíduos de aminoácidos. A determinação da estrutura baseada na comparação de sequências com bancos de dados computadorizados é parte integrante do campo em desenvolvimento da bioinformática.

Uma abordagem análoga utilizando bancos de dados é inferir a *sequência de DNA* que codifica uma sequência parcial de peptídeo, e comparar essa sequência de DNA com o

banco de dados de sequências de DNA conhecidas. Caso se encontre uma combinação satisfatória, a sequência restante do polipeptídeo pode ser lida a partir da sequência de DNA utilizando o código genético (veja a Seção 25.5). Além disso, a sequência de oligonucleotídeos deduzida para o peptídeo parcial pode ser sintetizada quimicamente (veja a Seção 25.7) e utilizada como uma sonda para encontrar o gene que codifica para a proteína. Essa técnica é parte dos métodos biológicos moleculares utilizados para copiar e expressar grandes quantidades de uma proteína de interesse.

Problema de Revisão 24.8

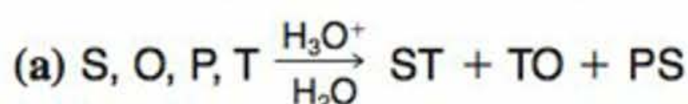
A glutationa é um tripeptídeo encontrado na maioria das células vivas. A hidrólise parcial catalisada por ácido da glutationa produz dois dipeptídeos, CG e outro composto de E e C. Quando esse segundo dipeptídeo foi tratado com DNFB, a hidrólise ácida produziu ácido glutâmico marcado no *N*. **(a)** Com base apenas nesta informação, quais são as estruturas possíveis para a glutationa? **(b)** Experimentos sintéticos mostraram que o segundo dipeptídeo tem a seguinte estrutura:



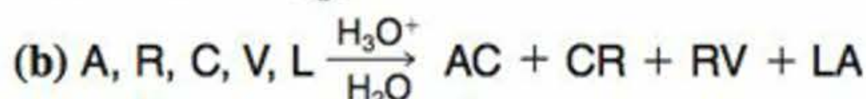
Qual é a estrutura da glutationa?

Problema de Revisão 24.9

Dê a sequência de aminoácidos dos seguintes polipeptídeos utilizando apenas os dados fornecidos pela hidrólise ácida parcial:



(a) $\text{S, O, P, T} \xrightarrow[H_2O]{H_3O^+} \text{ST + TO + PS}$



(b) $\text{A, R, C, V, L} \xrightarrow[H_2O]{H_3O^+} \text{AC + CR + RV + LA}$

24.6 Exemplos de Estrutura Primária de Polipeptídeos e Proteínas

- A estrutura covalente de uma proteína ou de um polipeptídeo corresponde à chamada **estrutura primária** (Fig. 24.5).

Utilizando as técnicas que descrevemos, os químicos têm tido sucesso notável na determinação das estruturas primárias de polipeptídeos e de proteínas. Os compostos descritos nas páginas seguintes são exemplos importantes.

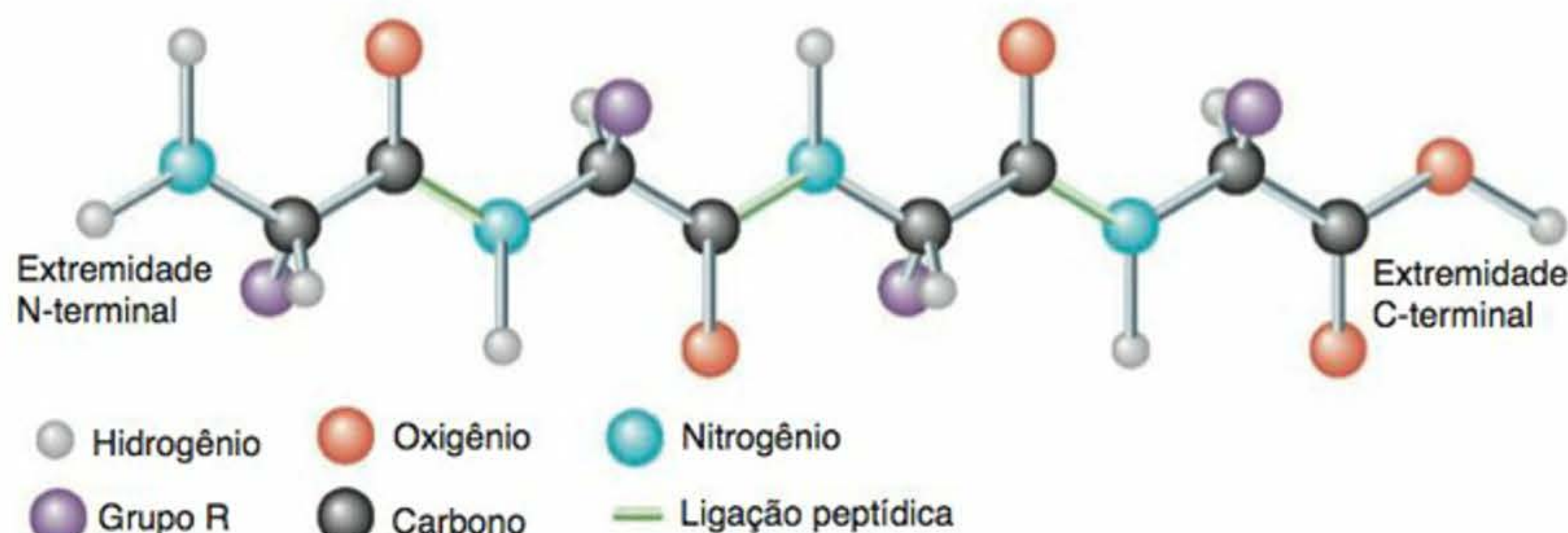


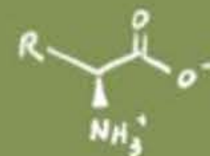
Figura 24.5 Exemplo de uma representação da estrutura primária de um tetrapeptídeo.



Vincent du Vigneaud, do Cornell Medical College sintetizou a oxitocina e a vasopressina em 1953; ele recebeu o Prêmio Nobel de química em 1955.

24.6A Oxitocina e Vasopressina

A oxitocina e a vasopressina (Fig. 24.6) são dois polipeptídeos bastante pequenos com estruturas surpreendentemente parecidas (a leucina na oxitocina é substituída pela arginina na vasopressina, e a isoleucina na oxitocina é trocada por fenilalanina na vasopressina).



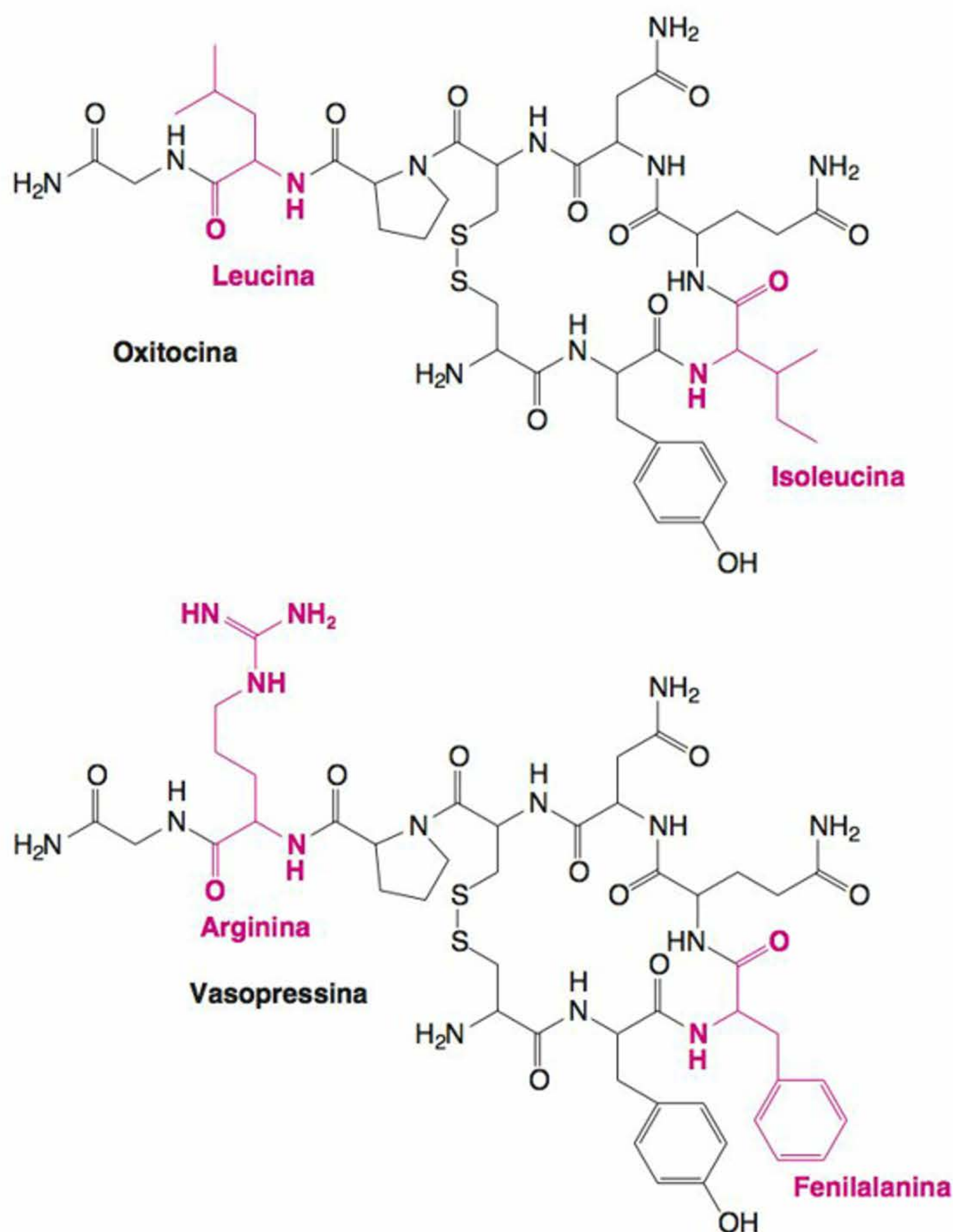


Figura 24.6 As estruturas da oxitocina e da vasopressina. Os resíduos de aminoácidos que as diferem estão mostrados em vermelho.

Apesar da similaridade das suas sequências de aminoácidos, esses dois polipeptídeos têm efeitos fisiológicos bastante diferentes. A oxitocina ocorre apenas em fêmeas de uma espécie e estimula as contrações uterinas durante o nascimento da criança. A vasopressina ocorre em machos e fêmeas; ela provoca a contração de vasos sanguíneos periféricos e um aumento na pressão sanguínea. Entretanto, sua principal função é como um *antidiurético;* os fisiologistas normalmente se referem à vasopressina como um *hormônio antidiurético*.

As estruturas da oxitocina e da vasopressina ilustram também a importância da ligação dissulfeto entre os resíduos de cisteína (Seção 24.2A) na estrutura primária global de um polipeptídeo. Nessas duas moléculas a ligação dissulfeto leva a uma estrutura cíclica.

Problema de Revisão 24.10

O tratamento da oxitocina com determinados agentes redutores (por exemplo, sódio em amônia líquida) realiza uma única mudança química que pode ser revertida através da oxidação pelo ar. Que variações químicas estão envolvidas?

24.6B Insulina

A insulina, um hormônio secretado pelo pâncreas, regula o metabolismo da glicose. A deficiência de insulina no ser humano é o principal responsável pelo diabetes mellitus.

A sequência de aminoácidos da insulina bovina (Fig. 24.7) foi determinada por Sanger em 1953 após 10 anos de trabalho. A insulina bovina tem um total de 51 resíduos de ami-

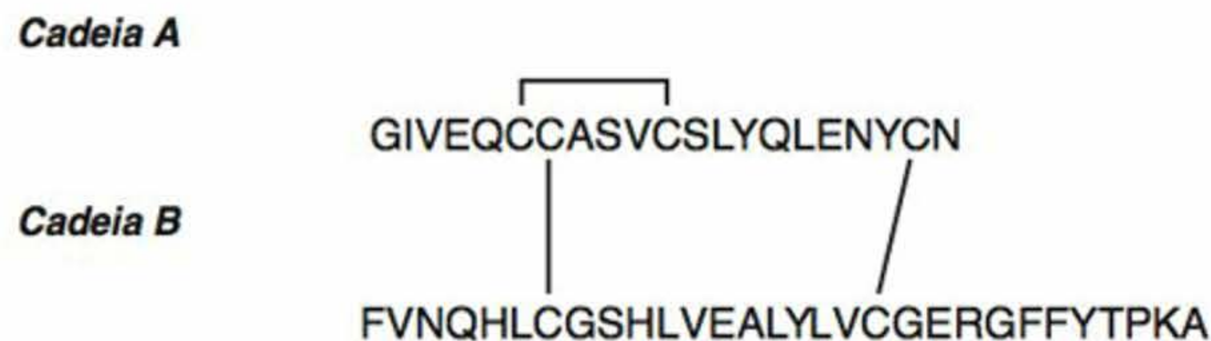


Figura 24.7 Sequência de aminoácidos da insulina bovina. As linhas entre as cadeias indicam as ligações dissulfeto.

noácidos em duas cadeias de polipeptídeos, chamadas de cadeias A e B. Essas cadeias são unidas por duas ligações dissulfeto. A cadeia A contém uma ligação dissulfeto adicional entre os resíduos de cisteína nas posições 6 e 11.

A insulina humana difere da insulina bovina em apenas três resíduos de aminoácidos: a treonina substitui a alanina uma vez na cadeia A (resíduo 8) e uma vez na cadeia B (resíduo 30), e a isoleucina substitui a valina uma vez na cadeia A (resíduo 10). As insulinas da maioria dos mamíferos têm estruturas similares.



A QUÍMICA DE ...

Anemia Falciforme

A doença genética denominada anemia falciforme resulta de um erro de um único aminoácido na cadeia β da hemoglobina. Na hemoglobina normal, a posição 6 tem um resíduo de ácido glutâmico, enquanto na hemoglobina falciforme a posição 6 é ocupada pela valina.

Os glóbulos vermelhos (eritrócitos) contendo a hemoglobina com este erro de resíduo de aminoácido tendem a adquirir um formato semelhante a uma foice quando a pressão parcial de oxigênio é baixa como no sangue venoso. Essas células disformes são mais difíceis de serem bombeadas pelo coração através de pequenas capilaridades. Elas podem até bloquear os capilares ao aglomerarem-se; em outros casos os glóbulos vermelhos podem até se dividir. As crianças que herdam esse traço genético de ambos os pais sofrem de uma forma severa dessa doença, e normalmente não vivem além dos dois anos de idade. As crianças que herdam a doença de apenas um dos pais geralmente têm uma forma muito mais branda da doença. A anemia falciforme surgiu no seio de populações da África central e ocidental onde, ironicamente, pode ter tido um efeito benéfico. As pessoas com a forma moderada da doença são muito menos suscetíveis à malária do que aquelas com a hemoglobina normal. A malária, doença provocada por um microrganismo infeccioso, é especialmente dominante na África central e ocidental. Mutações como aquelas que dão origem à anemia falciforme são muito comuns. Cerca de 150 tipos diferentes de hemoglobinas mutantes já foram detectados no ser humano; felizmente a maioria delas não é perigosa.

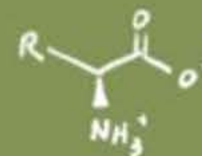


Glóbulos vermelhos normais (esquerda) e em formato de foice (direita) observados em um microscópio eletrônico de varredura (aumento: 18.000 vezes).

24.6C Outros Polipeptídeos e Proteínas

Existem hoje análises sequenciais bem-sucedidas de milhares de outros polipeptídeos e proteínas, destacando-se:

1. **Ribonuclease bovina.** Essa enzima, que catalisa a hidrólise do ácido ribonucleico (Capítulo 25), tem uma cadeia única de 124 resíduos de aminoácidos e quatro ligações dissulfeto.
2. **Hemoglobina humana.** Existem quatro cadeias peptídicas nessa importante proteína transportadora de oxigênio. Existem duas cadeias α idênticas de 141 resíduos e duas cadeias β idênticas contendo 146 resíduos.
3. **Tripsinogênio bovino e quimotripsinogênio.** Esses dois precursores têm cadeias únicas de 229 e 245 resíduos, respectivamente.
4. **Gamaglobulina.** Esta imunoproteína tem um total de 1320 resíduos de aminoácidos em quatro cadeias. Duas cadeias têm 214 resíduos cada; as outras duas têm 446 resíduos em cada.



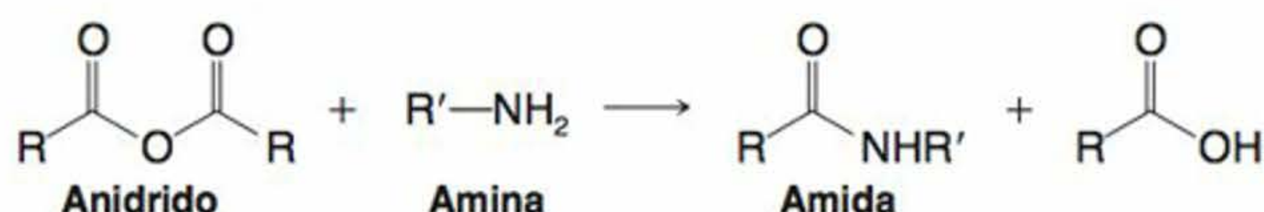
5. **p53, uma proteína anticâncer.** A proteína chamada p53 (p é a abreviatura correspondente a proteína) consiste em 393 resíduos de aminoácidos, tem diversas funções celulares, mas as funções mais importantes envolvem o controle das etapas que levam ao crescimento celular. Ela atua como um **supressor de tumor** interrompendo o crescimento anormal em células normais, e dessa forma ela previne o câncer. Descoberta em 1979, pensava-se inicialmente que a p53 era uma proteína sintetizada por um oncógeno (um gene que provoca o câncer). Entretanto, pesquisas mostraram que a forma da p53 que se pensava originalmente ter essa propriedade de provocar o câncer era uma forma mutante da proteína normal. A p53 que não sofreu mutação (ou *o tipo selvagem*) aparentemente coordena um conjunto complexo de respostas às variações no DNA que poderiam, por outro lado, levar ao câncer. Quando a p53 sofre mutação, ela perde o seu papel de prevenir o câncer celular; ela aparentemente faz o contrário, agindo para aumentar o crescimento anormal.

   Mais da metade das pessoas diagnosticadas com câncer a cada ano tem uma forma mutante da p53 nos seus cânceres. Demonstrou-se que diferentes formas de câncer resultam de diferentes mutações na proteína, e a lista de tipos de câncer associados à p53 mutante inclui cânceres da maioria das partes do corpo: cérebro, seio, bexiga, nuca, cólon, fígado, pulmão, ovário, pâncreas, próstata, pele, estômago, e assim por diante.

6. **Proteína *ras*.** As proteínas *ras* são proteínas modificadas associadas com o crescimento celular e à resposta da célula à insulina. Elas pertencem a uma classe de proteínas chamadas de proteínas preniladas, nas quais grupos lipídicos derivados a partir da biossíntese de isoprenoides são anexados como tioéteres aos resíduos de C-terminal da cisteína. Determinadas formas mutantes de proteínas *ras* provocam modificações oncogênicas em vários tipos de células eucarióticas. Um efeito da prenilação e de outras modificações nos lipídeos de proteínas é ancorar essas proteínas nas membranas celulares. A prenilação pode também auxiliar o reconhecimento molecular de proteínas preniladas por outras proteínas.*

24.7 *Síntese de Polipeptídeos e Proteínas*

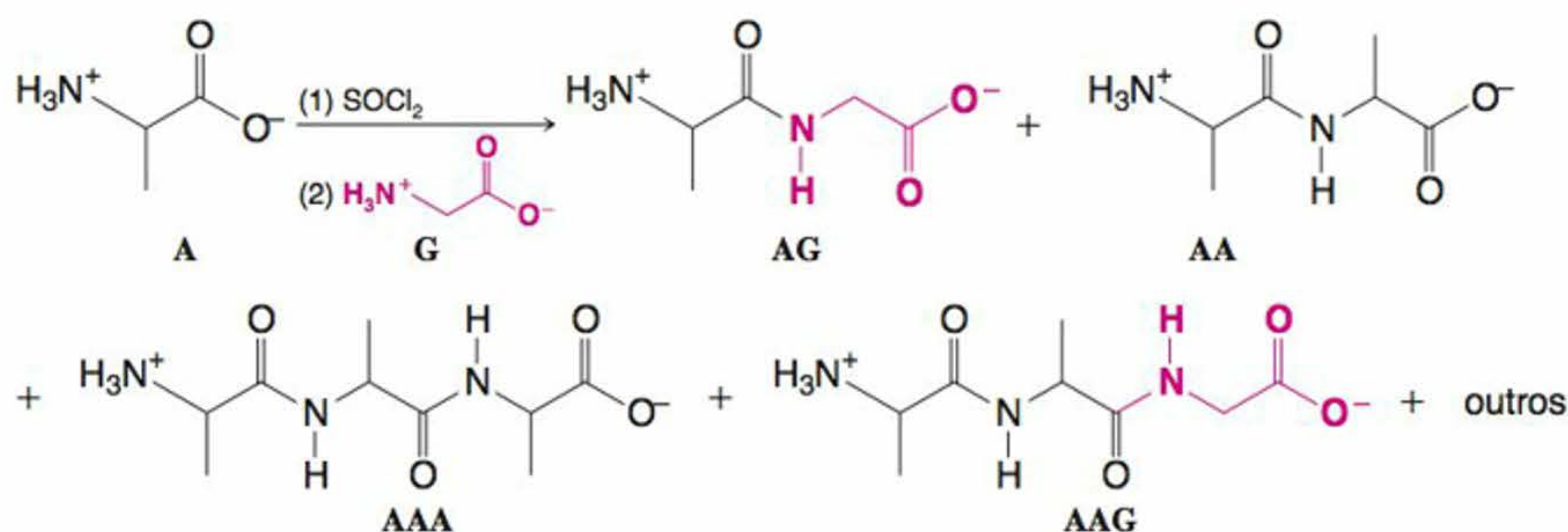
Vimos no Capítulo 17 que a síntese de uma ligação amida é relativamente simples. Devemos primeiramente "ativar" o grupo carboxila de um ácido convertendo-o em um anidrido ou cloreto de ácido, e depois fazer a reação desse produto com uma amina:



Entretanto, o problema torna-se um pouco mais complicado quando tanto o grupo ácido quanto o grupo amino estão presentes na mesma molécula, como no caso de um aminoácido, e especialmente quando nosso objetivo é a síntese de uma poliamida natural onde a sequência dos diferentes aminoácidos é de vital importância. Vamos considerar como exemplo a síntese do dipeptídeo simples alanilglicina, AG. Devemos primeiramente ativar o grupo carboxila da alanina convertendo-o em um cloreto de ácido, e depois fazer a reação desse cloreto com a glicina. No entanto, infelizmente não podemos evitar que o cloreto de alanila reaja com ele mesmo. Assim, nossa reação produziria não apenas AG mas também AA. Ela poderia também produzir AAA e AAG, e assim por diante. O rendimento do nosso produto desejado seria baixo, e também teríamos um problema difícil, a separação dos dipeptídeos, tripeptídeos e peptídeos maiores.

---

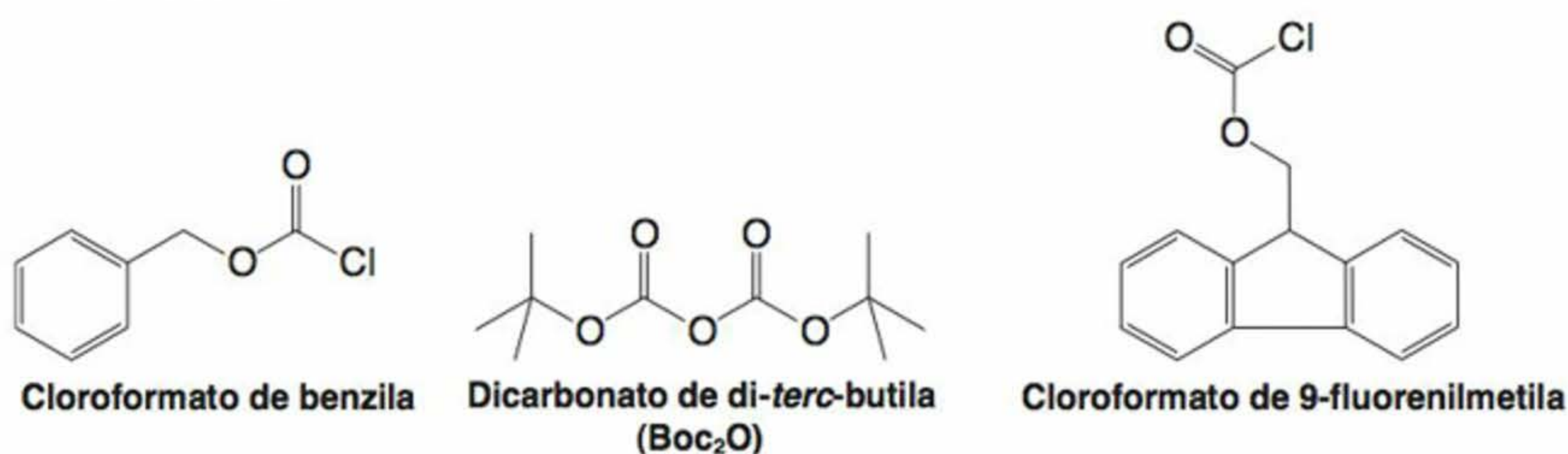
* Veja Gelb, M. H., "Modification of Proteins by Prenyl Groups," Em *Principles of Medical Biology*, Vol. 4 (Bittar, E. E. e Bittar, N., eds.), JAI.: Greenwhich, CT, 1995: Capítulo 14, pp. 323–333.



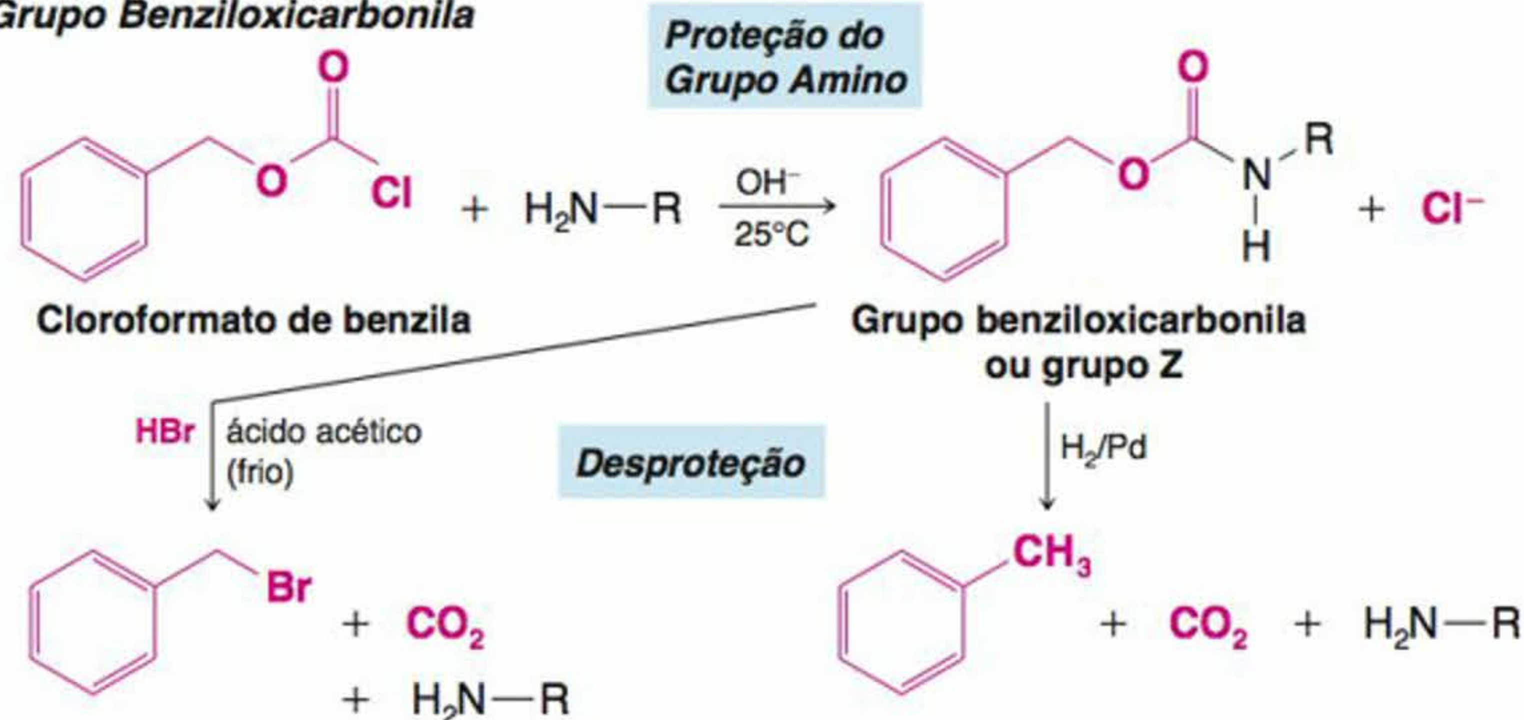
24.7A Grupos Protetores

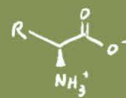
A solução para esse problema é "proteger" o grupo amino do primeiro aminoácido antes de ativá-lo e deixá-lo reagir com o segundo. Ao proteger o grupo amino, queremos dizer que devemos convertê-lo em outro grupo de baixa nucleofilicidade – *um grupo que não reagirá com um derivado acila reativo*. O **grupo protetor** deve ser cuidadosamente escolhido porque, após realizar a síntese da ligação amida entre o primeiro e o segundo aminoácidos, devemos ser capazes de remover o grupo protetor sem perturbar a nova ligação amida.

Vários reagentes foram desenvolvidos para atender a esses requisitos. Três deles que são frequentemente utilizados são o cloroformato de benzila, o dicarbonato de di-*terc*-butila (às vezes abreviado como Boc_2O, onde Boc é o grupo *terc*-butiloxicarbonila), e o cloroformato de 9-fluorenilmetila:

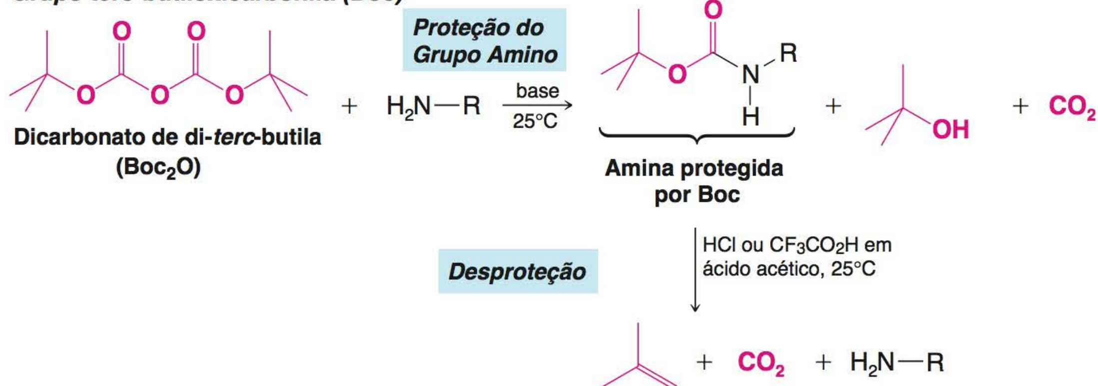


Todos os três compostos reagem com a amina para bloqueá-la de acilações posteriores. Entretanto, essas reações de derivatização são do tipo que permitem a remoção do grupo protetor sob condições que não afetam as ligações peptídicas. O grupo benziloxicarbonila (abreviado como Z) pode ser removido mediante hidrogenação catalítica ou HBr a frio em ácido acético. O grupo *terc*- butiloxicarbonila pode ser removido com ácido trifluoroacético (CF_3CO_2H) em ácido acético. O grupo 9-fluorenilmetoxicarbonila (Fmoc) é estável sob condições ácidas, mas pode ser removido em meio alcalino sob condições brandas utilizando piperidina (uma amina secundária).

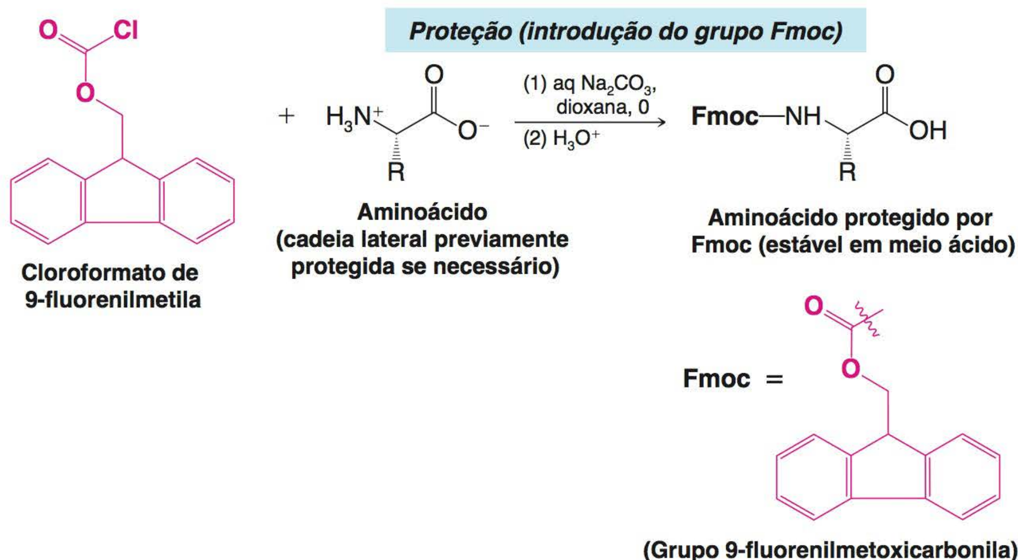


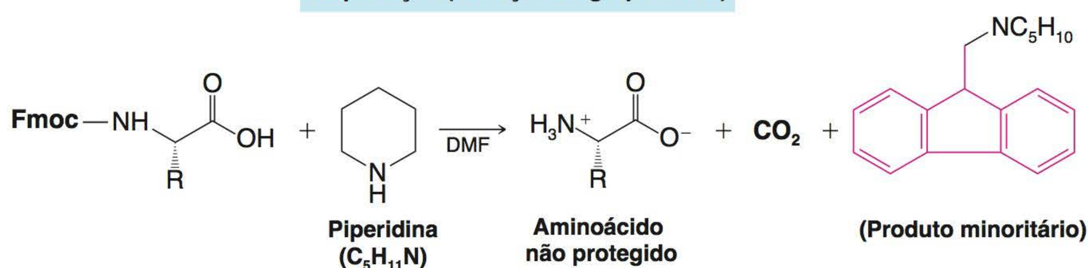


Grupo terc-butiloxicarbonila (Boc)

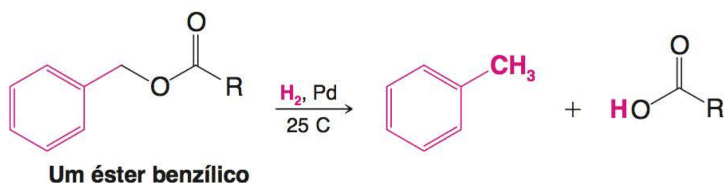


Grupo 9-fluorenilmetoxicarbonila





A remoção fácil dos grupos Z e Boc em meio ácido resulta da excepcional estabilidade dos carbocátions que são inicialmente formados. O grupo benziloxicarbonila fornece um carbocátion benzila; o grupo *terc*-butiloxicarbonila produz, inicialmente, um cátion *terc*-butila. A remoção do grupo benziloxicarbonila com hidrogênio e um catalisador depende do fato de que as ligações benzila–oxigênio são fracas e sujeitas à hidrogenólise a temperaturas baixas, produzindo metilbenzeno (tolueno) como um dos produtos.

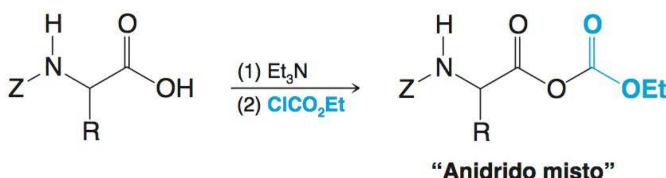


Problema de Revisão 24.11

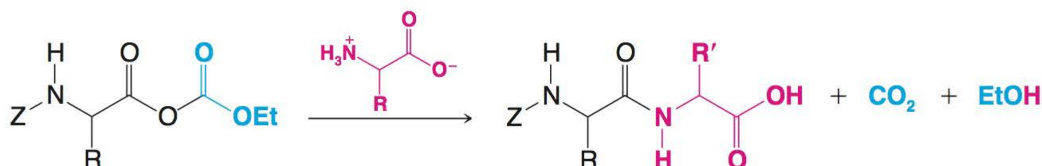
Que classes de reações estão envolvidas na quebra do grupo Fmoc com piperidina, levando ao aminoácido desprotegido e ao subproduto fluoreno? Escreva mecanismos para essas reações.

24.7B Ativação do Grupo Carboxila

Talvez a maneira mais óbvia de ativar um grupo carboxila seja convertê-lo em um cloreto de acila. Esse método foi utilizado nas primeiras sínteses de peptídeos, mas na realidade os cloretos de acila são mais reativos do que deveriam. A utilização deles leva a reações secundárias complicadas. Um método muito melhor é converter o grupo carboxila do aminoácido "protegido" em um anidrido misto utilizando o cloroformato de etila, Cl–C(=O)–OEt



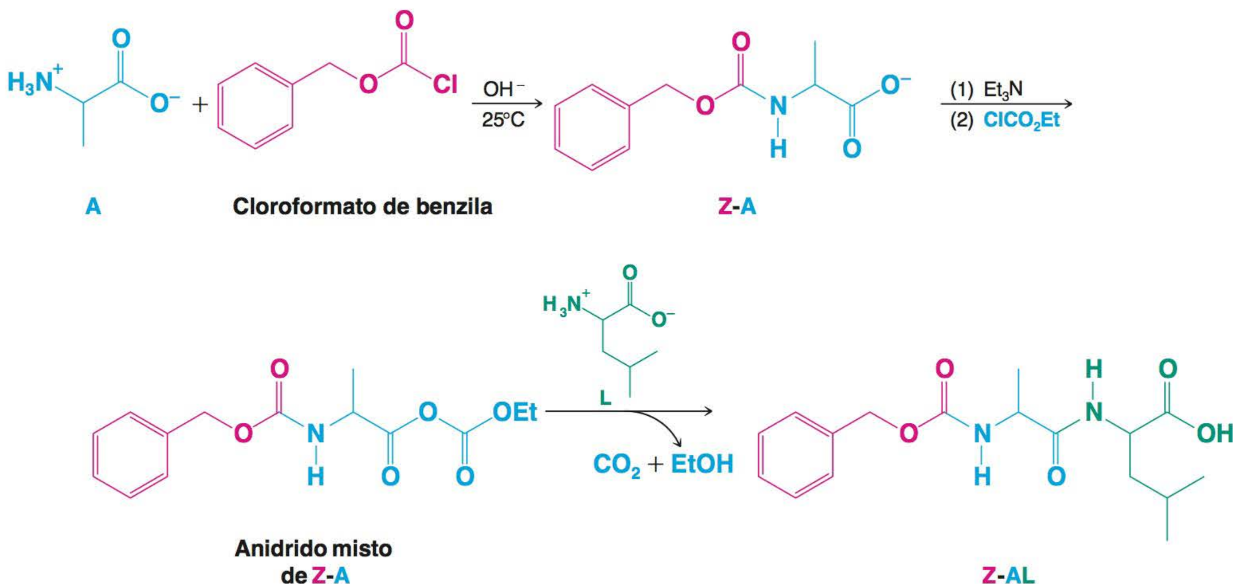
O anidrido misto pode então ser utilizado para acilar outro aminoácido formando uma ligação peptídica:

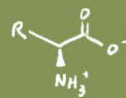


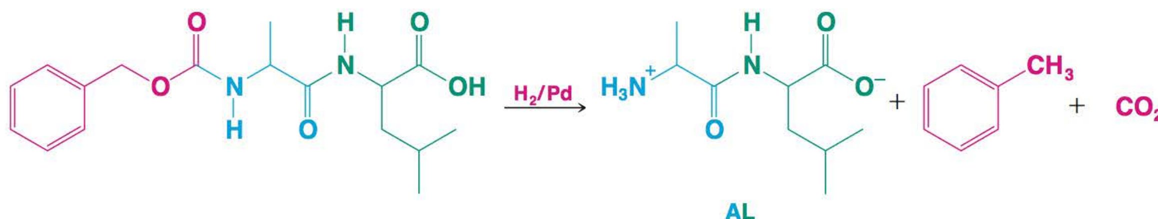
A diisopropilcarbodiimida e a diciclo-hexilcarbodiimida (Seção 17.8E) também podem ser utilizadas para ativar o grupo carboxila de um aminoácido. Na Seção 24.7D veremos como a diisopropilcarbodiimida é utilizada em uma síntese automatizada de peptídeos.

24.7C Síntese de Peptídeos

Vamos examinar agora como podemos utilizar esses reagentes na preparação do dipeptídeo simples AL. Os princípios envolvidos aqui podem, naturalmente, ser estendidos à síntese de cadeias peptídicas muito mais longas.







Mostre todas as etapas na síntese do GVA utilizando o grupo *terc*-butiloxicarbonila (Boc) como um grupo protetor.

Problema de Revisão 24.12

A síntese de um polipeptídeo contendo lisina requer a proteção de ambos os grupos amino. **(a)** Mostre como você pode fazer isso em uma síntese do dipeptídeo KI utilizando o grupo benziloxicarbonila como grupo protetor. **(b)** O grupo benziloxicarbonila também pode ser utilizado para proteger o grupo guanidino, $-\text{NH}\overset{\text{NH}}{\overset{\|}{\text{C}}}-\text{NH}_2$, da arginina. Mostre uma síntese do dipeptídeo RA.

Problema de Revisão 24.13

Os grupos carboxila terminais do ácido glutâmico e do ácido aspártico são frequentemente protegidos através de sua conversão em ésteres benzílicos. Que métodos brandos podem ser usados para a remoção desse grupo protetor?

Problema de Revisão 24.14

24.7D Síntese Automatizada de Peptídeos



R. B. Merrifield, 1984

Os métodos que descrevemos até aqui são utilizados para sintetizar diversos polipeptídeos, incluindo aqueles tão grandes quanto a insulina. Entretanto, eles tomam um tempo extremamente grande e são tediosos. Deve-se isolar o peptídeo e purificá-lo através de procedimentos demorados em quase todos os estágios. Além disso, pode ocorrer perda significativa de peptídeo em cada etapa de isolamento e purificação. O desenvolvimento de um procedimento por R. B. Merrifield (Universidade de Rockefeller, dezembro de 2005) para a automatização deste processo foi, portanto, um avanço na síntese de peptídeos. O método de Merrifield, pelo qual ele recebeu o Prêmio Nobel em química de 1984, é chamado de **síntese de peptídeo em fase sólida (SPFS)**, e depende da síntese de um resíduo de peptídeo, etapa por etapa, enquanto uma das extremidades do peptídeo permanece ligada a uma pérola plástica insolúvel. Os grupos protetores e outros reagentes ainda são necessários, mas como o peptídeo que está sendo sintetizado está ancorado a um suporte sólido, os subprodutos, os reagentes em excesso e os solventes podem simplesmente ser removidos entre cada etapa sintética sem a necessidade de purificação intermediária. Depois da última etapa, o polipeptídeo é desmembrado do suporte polimérico e submetido à purificação final por CLAE. O método funciona tão bem que ele foi adaptado para um processo automatizado.

A síntese de peptídeo em fase sólida (Fig. 24.8) começa com a fixação do primeiro aminoácido através do seu grupo carboxila à pérola polimérica, geralmente com uma molécula de ligação ou espaçadora entre eles. Cada novo aminoácido é então adicionado através da formação de uma ligação amida entre o grupo amino N-terminal do peptídeo em crescimento no suporte sólido e o grupo carboxila do novo aminoácido. A diisopropilcarbodiimida (de reatividade similar ao DCC, Seção 17.8E) é utilizada como reagente formador da ligação amida. Para prevenir reações indesejáveis à medida que cada novo resíduo é acoplado, um grupo protetor é utilizado para bloquear o grupo amino do resíduo que está sendo adicionado. Uma vez que o novo aminoácido foi acoplado ao peptídeo em crescimento e antes da adição do próximo resíduo, o grupo protetor no novo N-terminal é removido, deixando o peptídeo pronto para iniciar o próximo ciclo de formação de ligação amida.

Apesar de o método inicial de Merrifield para a síntese de peptídeo em fase sólida utilizar o grupo Boc para proteger o grupo α-amino dos resíduos que são acoplados ao peptídeo em crescimento, as várias vantagens do grupo Fmoc têm-no transformado desde então no grupo de escolha. As razões estão principalmente relacionadas à excelente seletividade na remoção do grupo Fmoc na presença de outros grupos protetores utilizados para bloquear

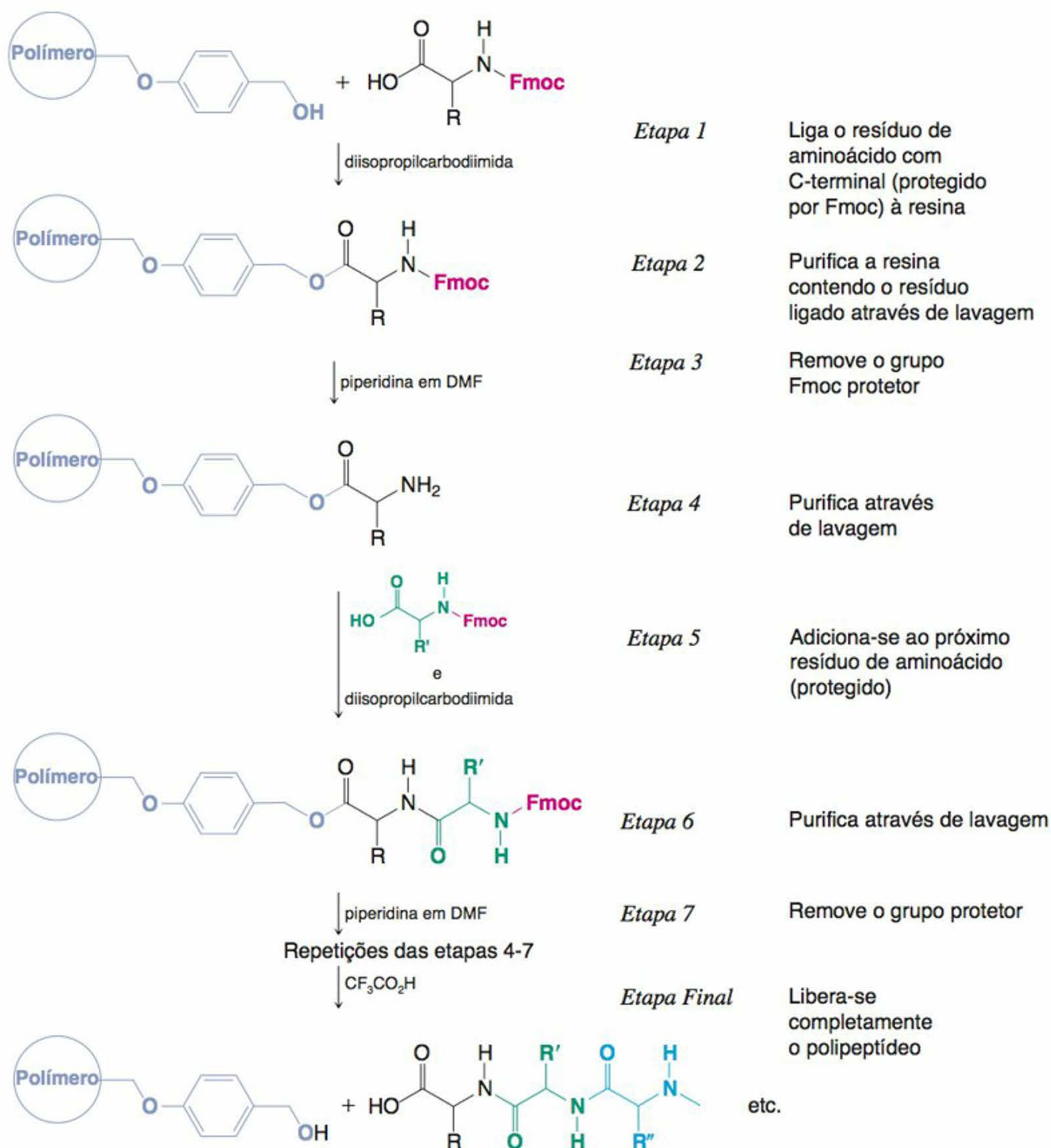
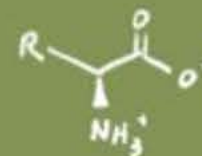


Figura 24.8 Um método para a síntese automatizada de um peptídeo em fase sólida.

as cadeias laterais ao longo do peptídeo em crescimento, e à capacidade de monitorar o andamento da síntese em fase sólida por espectrometria no momento em que o grupo Fmoc é liberado em cada ciclo.

Vamos abordar agora a escolha dos grupos protetores com mais detalhes. Como observado (Seção 24.7A), *condições básicas* (piperidina em DMF) são usadas para remover o grupo Fmoc. Por outro lado, os grupos protetores para as cadeias laterais dos resíduos de peptídeo geralmente são bloqueados com unidades *lábeis a ácidos*. Os grupos Fmoc lábeis a bases e os grupos protetores das cadeias laterais lábeis a ácidos são denominados **grupos protetores ortogonais** porque um conjunto de grupos protetores é estável sob condições para a remoção do outro, e vice-versa. Outra vantagem do Fmoc em comparação aos gru-



pos Boc para a proteção do grupo α-amino de cada novo resíduo é que a aplicação repetida das condições ácidas para a remoção dos grupos Boc de cada novo resíduo arruína aos poucos a síntese por meio da quebra prematura de algumas moléculas de peptídeo do suporte sólido e desprotegendo algumas das cadeias laterais. As condições básicas para a remoção do grupo Fmoc evitam essas reações secundárias problemáticas.

- A grande vantagem da síntese de peptídeo em fase sólida é que a purificação do peptídeo a cada etapa envolve simplesmente a lavagem do leito do suporte sólido para remover o excesso de reagente, os subprodutos e os solventes.
- Além disso, a fixação do peptídeo a uma matriz sólida manipulável durante a síntese permite que todas as etapas dessa síntese sejam realizadas em um equipamento em ciclos repetidos.

Existem sintetizadores de peptídeo automatizados que podem completar um ciclo em 40 minutos e realizar 45 ciclos de operação sem acompanhamento. Ainda que não seja tão eficiente como a síntese de proteínas no organismo, onde as enzimas dirigidas pelo DNA podem catalisar a montagem de uma proteína com 150 aminoácidos em aproximadamente 1 minuto, a síntese automatizada de peptídeo está longe do processo tedioso de sintetizar manualmente um peptídeo etapa por etapa. Um exemplo marcante da síntese automatizada de peptídeo foi a síntese da ribonuclease, uma proteína com 124 resíduos de aminoácido. A síntese envolveu 369 reações químicas e 11.930 etapas automatizadas — todas realizadas sem isolar um intermediário. A ribonuclease sintética não apenas tinha as mesmas características físicas da enzima natural, como ela também possuía idêntica atividade biológica. O rendimento global foi de 17%, o que significa que o rendimento médio de cada etapa individual foi maior do que 99%.

Problema de Revisão 24.15

Um tipo de suporte insolúvel utilizado para a SPFS é o polímero contendo a molécula ligante álcool 4-benziloxibenzílico, também conhecido como "resina de Wang," mostrado na Fig. 24.8. O álcool 4-benziloxibenzílico serve como uma união entre a estrutura da resina e o peptídeo. Após a purificação, o polipeptídeo completo pode ser desmembrado da resina utilizando-se ácido trifluoroacético sob condições que são brandas o suficiente para não afetar as ligações amida. Que características estruturais do ligante tornam isso possível?

Problema de Revisão 24.16

Esboce as etapas na síntese do tripeptídeo KFA utilizando o procedimento SPFS.

24.8 Estruturas Secundária, Terciária e Quaternária de Proteínas

Vimos como as ligações amida e dissulfeto constituem a *estrutura* covalente ou *primária* das proteínas. De igual importância no entendimento do modo de funcionamento das proteínas é o conhecimento da maneira pela qual as cadeias de peptídeo estão dispostas em três dimensões. As estruturas secundária e terciária das proteínas estão envolvidas aqui.

24.8A Estrutura Secundária

- A **estrutura secundária** de uma proteína é definida pela conformação local de seu esqueleto de polipeptídeo.
- As estruturas secundárias são especificadas em termos de padrões regulares de dobramento chamados de **hélice α**, **folha dobrada β** e **conformações em espiral** ou **laço**.

Para entender como essas interações ocorrem, examinemos inicialmente o que os dados de análise cristalográfica por raios X revelaram acerca da geometria no ponto da ligação peptídica.

- As ligações peptídicas tendem a assumir uma geometria onde seis átomos da ligação amida são coplanares (Fig. 24.9).

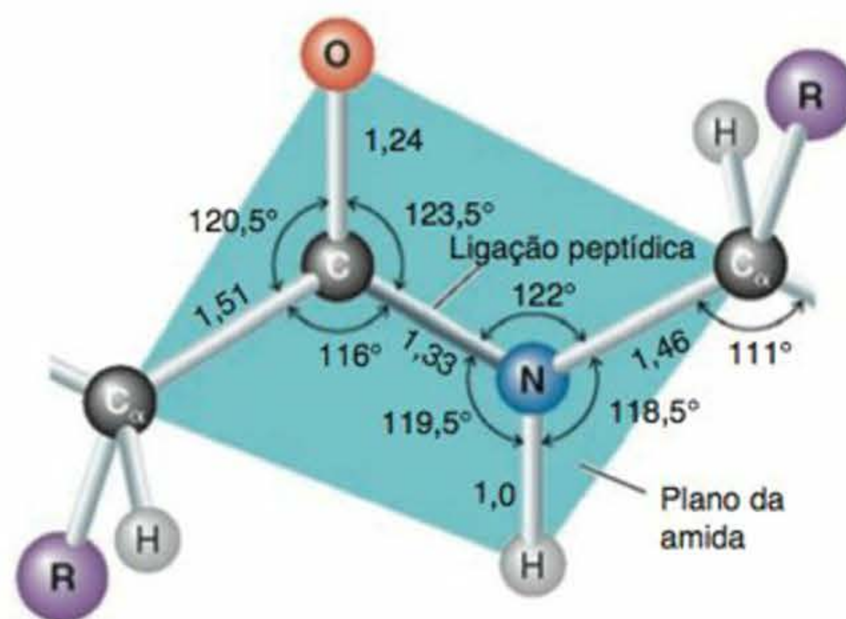
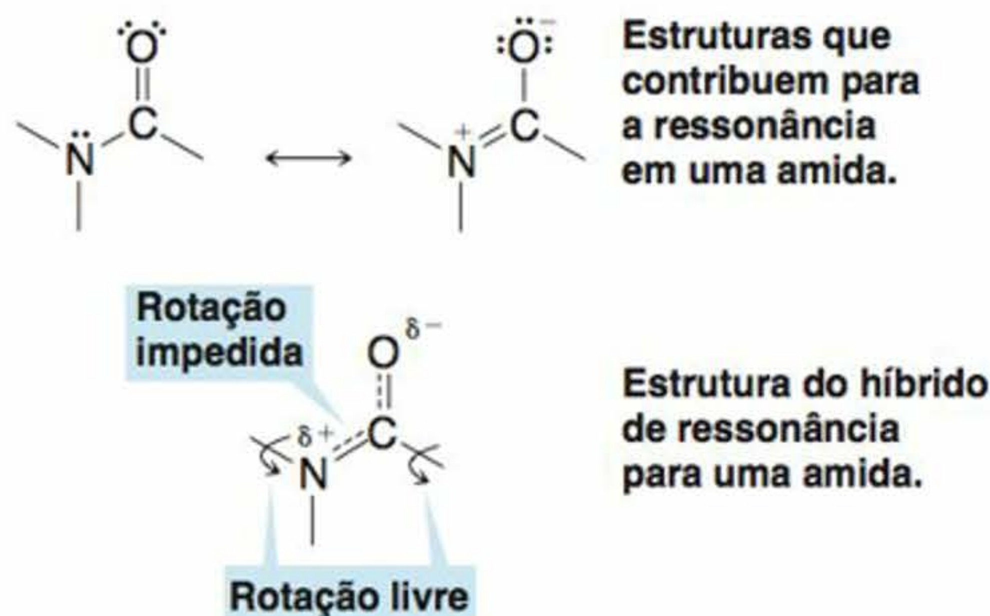


Figura 24.9 A geometria e os comprimentos de ligação (em angströms, Å) da ligação peptídica. Os seis átomos na área destacada tendem a ser coplanares e a assumirem um arranjo "transoide." (Reimpresso com permissão da John Wiley & Sons, Inc., de Voet, D. e Voet, J. G., *Biochemistry*, Segunda Edição. © 1995 Voet, D. e Voet, J. G.)



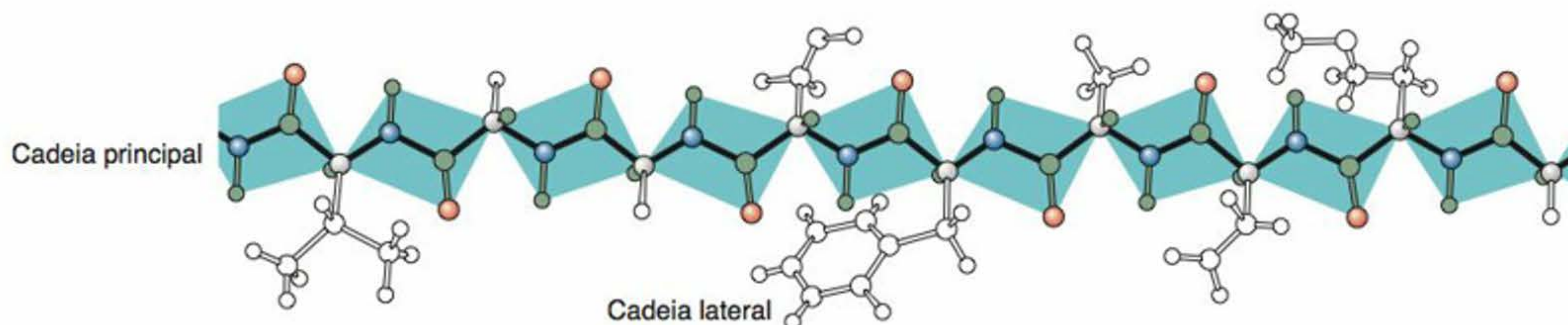
Dois cientistas norte-americanos, Linus Pauling e Robert B. Corey, foram pioneiros na análise de proteínas por raios X. A partir de 1939, Pauling e Corey iniciaram uma longa série de estudos das conformações de cadeias peptídicas. Primeiramente, eles utilizaram cristais de aminoácidos puros, e depois dipeptídeos, tripeptídeos, e assim por diante. Ao passar para moléculas cada vez maiores e utilizando modelos moleculares construídos com precisão, eles foram capazes de entender as estruturas secundárias das proteínas pela primeira vez. Pauling recebeu o Prêmio Nobel de química de 1954 e o Prêmio Nobel da paz de 1962.

A ligação carbono—nitrogênio da ligação amida é anormalmente curta, indicando que as contribuições de ressonância do tipo mostradas a seguir são importantes:



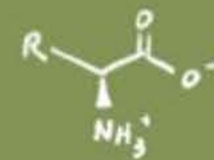
- Por esse motivo a ligação carbono—nitrogênio da amida tem considerável caráter de ligação dupla (~40%), e as rotações dos grupos em torno dessa ligação são altamente improváveis.
- Entretanto, as rotações dos grupos ligados ao nitrogênio da amida e ao carbono da carbonila são relativamente livres, e estas rotações permitem que as cadeias peptídicas formem diferentes conformações.

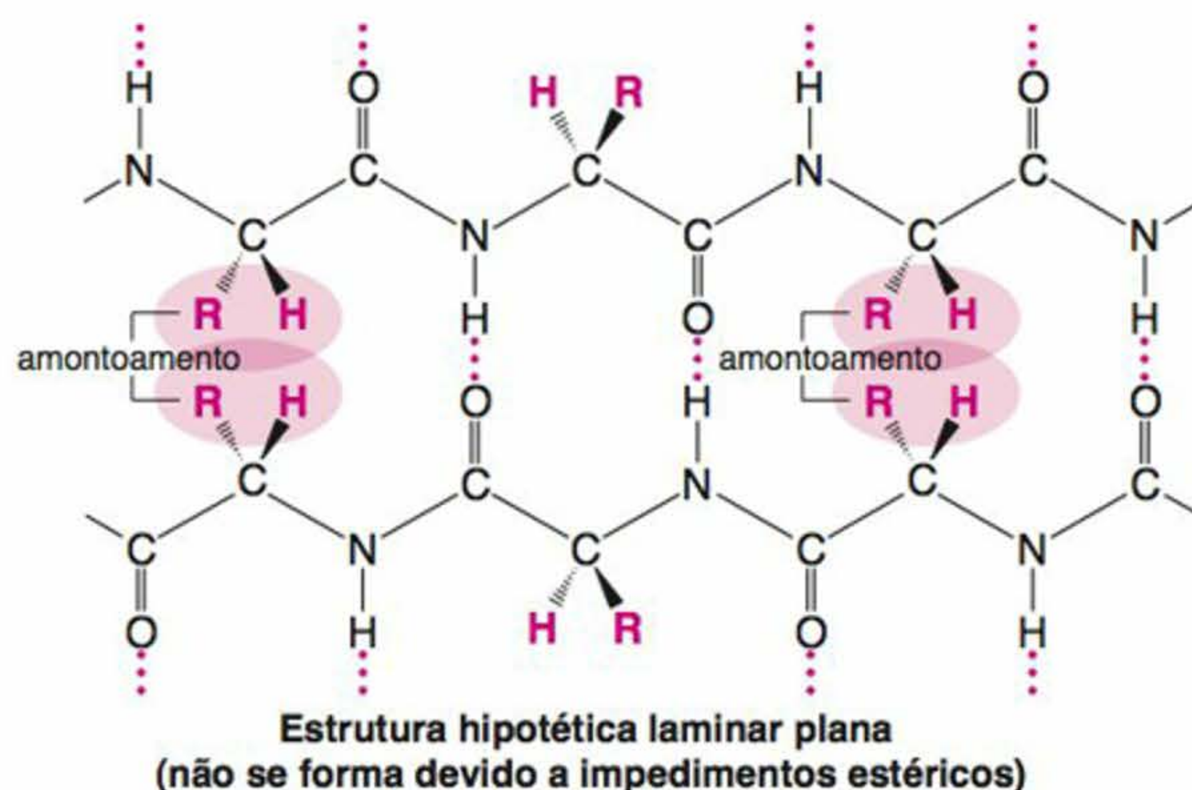
O arranjo transoide de grupos em torno da ligação amida relativamente rígida faz com que os grupos R se alternem de um lado para o outro ao longo de toda uma cadeia peptídica:



Cálculos mostram que uma cadeia polipeptídica com essa característica tem uma distância de repetição (isto é, a distância entre as unidades que se alternam) de 7,2 Å.

As cadeias polipeptídicas totalmente estendidas poderiam formar hipoteticamente uma estrutura laminar plana, onde cada aminoácido que se alterna em cada cadeia forma duas ligações de hidrogênio com um aminoácido na cadeia adjacente:





Entretanto, essa estrutura não existe em proteínas naturais por causa do contato que existiria entre os grupos R. Se tal estrutura existisse, ela teria a mesma distância de repetição que a cadeia peptídica estendida, isto é, 7,2 Å.

- No entanto, muitas proteínas **incorporam uma configuração β** ou **folha dobrada-β** (Fig. 24.10).

Na estrutura em folha dobrada β pequenas rotações nas ligações de um grupo amida planar para o próximo abrandam os efeitos estéricos de grupos R — de pequeno e médio tamanhos. Isso permite que os grupos amida de segmentos polipeptídicos adjacentes formem ligações de hidrogênio entre as cadeias (veja a Fig. 24.10). A estrutura em folha dobrada β tem uma distância de repetição ligeiramente mais curta, 7,0 Å, do que a laminar plana. A estrutura secundária predominante em fibroina de seda (48% de glicina e 38% de resíduos de serina e alanina) é uma folha dobrada β.

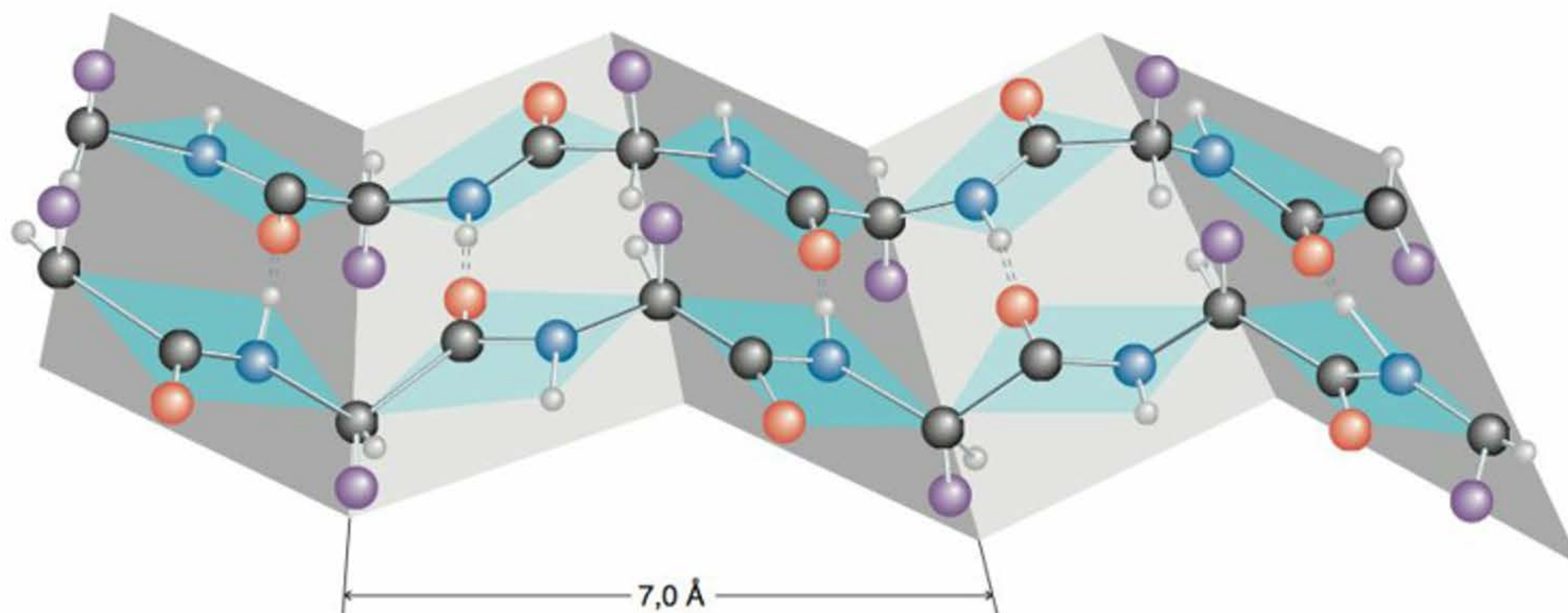


Figura 24.10 A estrutura em folha dobrada β ou configuração β de uma proteína. (Ilustração, Irving Geis. Direitos pertencentes ao Howard Hughes Medical Institute. Não pode ser reproduzido sem permissão.)

- A **hélice α** é também uma estrutura secundária muito importante em proteínas (Fig. 24.11).

A hélice α de um polipeptídeo é dextrogira com 3,6 resíduos de aminoácido por volta. Cada grupo amida na cadeia tem uma ligação de hidrogênio com um grupo amida a uma distância de três resíduos de aminoácidos em qualquer sentido, e todos os grupos R se estendem para fora do eixo da hélice. A distância de repetição da hélice α é de 5,4 Å.

A estrutura α-helicoidal é encontrada em muitas proteínas; ela é a estrutura predominante das cadeias polipeptídicas das proteínas fibrosas tais como a *miosina*, a proteína do músculo, e da *α-queratina*, a proteína do cabelo, da lã bruta e das unhas.

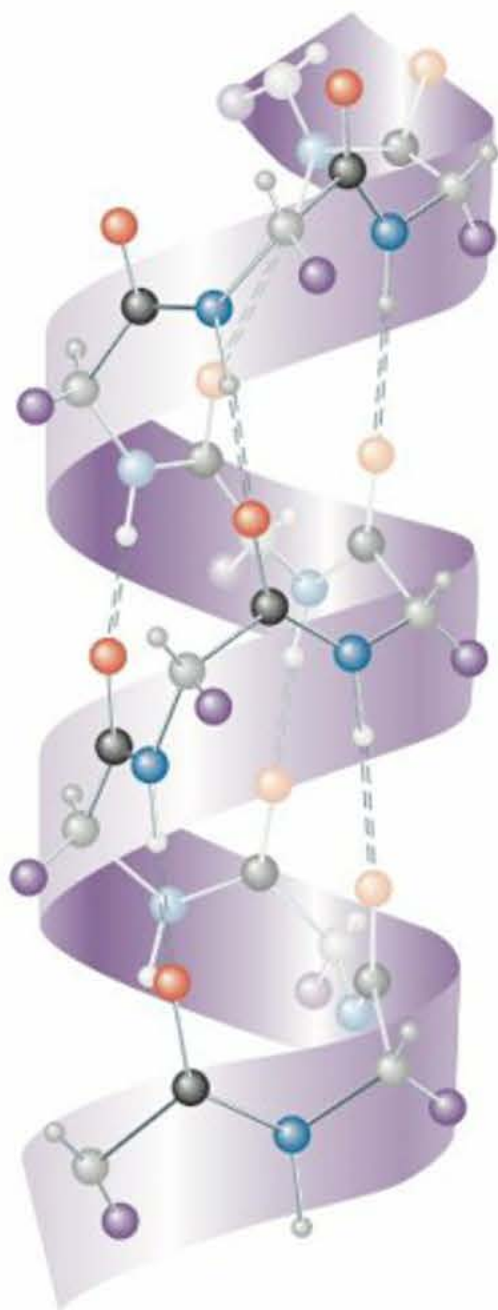


Figura 24.11 Uma representação da estrutura α-helicoidal de um polipeptídeo. As ligações de hidrogênio estão representadas por linhas pontilhadas. (Ilustração, Irving Geis. Direitos pertencentes ao Howard Hughes Medical Institute. Não pode ser reproduzido sem permissão.)

As hélices e as folhas dobradas respondem aproximadamente por apenas cerca da metade da estrutura da proteína globular média. Os segmentos de peptídeos restantes têm o que é chamado de **conformação em espiral ou laço**. Estas estruturas não repetitivas não são aleatórias; elas são apenas mais difíceis de descrever. As proteínas globulares também têm estiramentos, chamados de **curvas reversas** ou **curvaturas** β, onde a cadeia de polipeptídeo muda abruptamente de direção. Essas mudanças geralmente conectam filamentos sucessivas de folhas β e quase sempre ocorrem na superfície das proteínas.

A Fig. 24.12 mostra a estrutura da enzima humana anidrase carbônica, baseada nos dados cristalográficos de raios X. Os segmentos da hélice α (rosa) e das folhas β (amarelo) interpõem-se entre as curvas reversas e as estruturas não repetitivas (azul e branco, respectivamente).

- As localizações das cadeias laterais de aminoácidos de proteínas globulares normalmente são aquelas que esperaríamos a partir de suas polaridades:

1. Os resíduos com **cadeias laterais apolares hidrofóbicas** como os de *valina*, *leucina*, *isoleucina metionina e fenilalanina*, são quase sempre encontradas no interior da proteína, fora do contato com o solvente aquoso. (Essas interações hidrofóbicas são em grande parte responsáveis pela estrutura terciária das proteínas que abordamos na Seção 24.8B.)
2. As cadeias laterais de **resíduos polares com cargas positivas ou negativas**, como as da *arginina*, *lisina*, *ácido aspártico e ácido glutâmico*, normalmente estão na superfície da proteína em contato com o solvente aquoso.
3. **Cadeias laterais polares sem carga**, como as da *serina*, *treonina*, *asparagina*, *glutamina*, *tirosina e triptofano*, são mais frequentemente encontradas na superfície, mas algumas delas também são encontradas na parte interna. Quando as cadeias se encontram nessa situação, elas estão todas virtualmente ligadas através de ligação de hidrogênio a outros resíduos similares. A ligação de hidrogênio aparentemente ajuda a neutralizar a polaridade desses grupos.

Determinadas cadeias peptídicas adotam o que se chama **arranjo aleatório espiral**, uma estrutura que é flexível, mutável e estatisticamente aleatória. Por exemplo, a polilisina sintética existe como uma espiral aleatória e normalmente não forma uma hélice α. Em pH 7, os grupos ε-amino dos resíduos de lisina estão carregados positivamente e, como resultado, as forças repulsivas entre eles são tão grandes que superam qualquer estabilização que seria obtida através da formação de ligação de hidrogênio de uma hélice α. Contudo, em pH 12, os grupos ε-amino não estão carregados, e a polilisina forma espontaneamente uma hélice α.

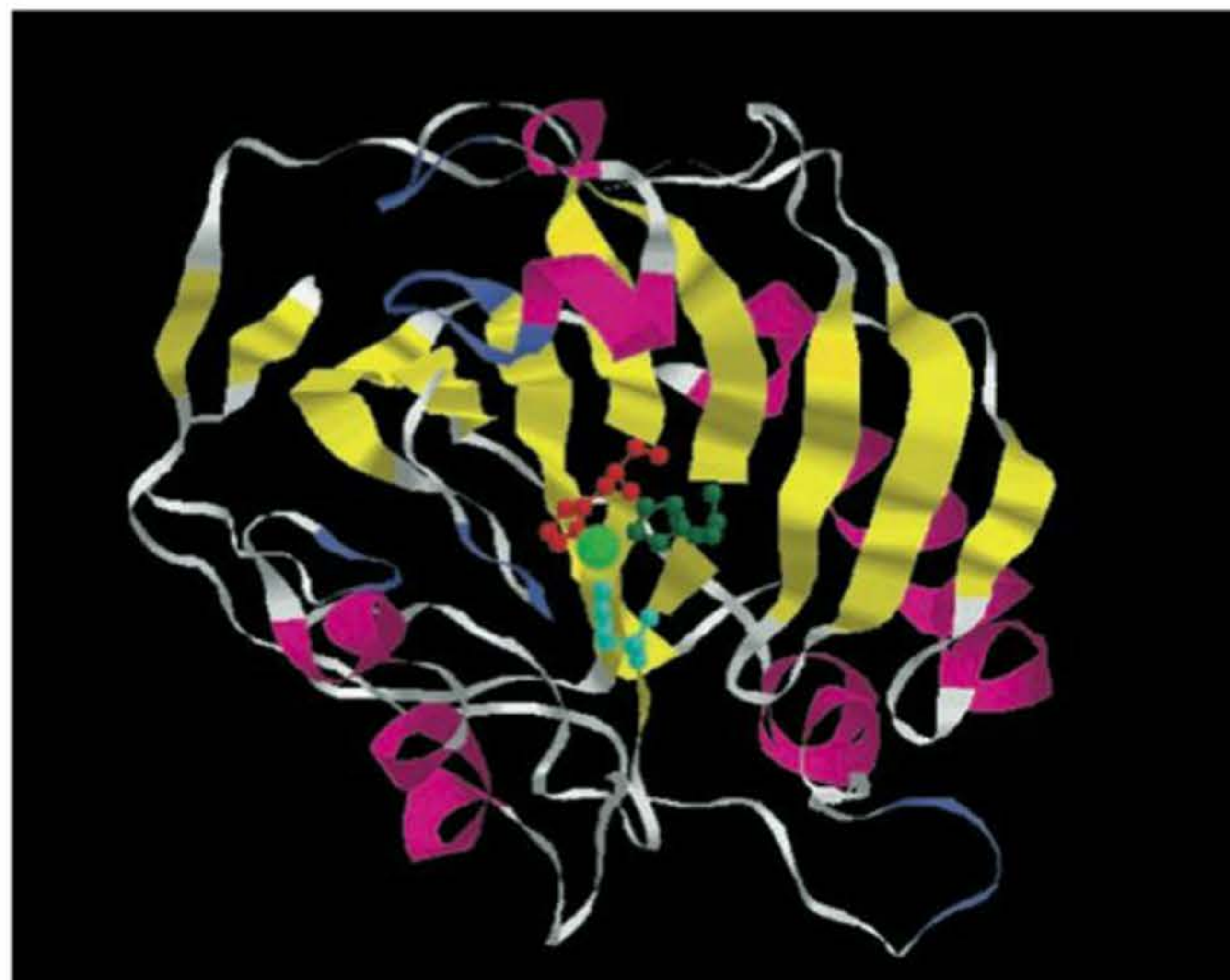
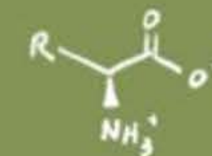


Figura 24.12 A estrutura da enzima humana anidrase carbônica, baseada em dados cristalográficos de raios X. As hélices alfa estão mostradas em rosa e os filamentos das folhas β-pregueadas são amarelos. As voltas estão mostradas em azul e as espirais aleatórias são brancas. As cadeias laterais de três resíduos de histidina (mostrados em vermelho, verde-escuro e azul-claro) coordenam-se a um átomo de zinco (verde-claro). Não está óbvio a partir desta imagem o fato interessante de que a C-terminação está dobrada através de uma espiral da cadeia polipeptídica, fazendo da anidrase carbônica um raro exemplo de proteína natural na qual a cadeia polipeptídica forma um nó. (PDB ID CA2, http://www.pdb.org. Eriksson, Jones, Liljas, *Proteins: Structure, Function and Genetics*, **Volume 4**, Número 4, 1988, pp. 274–282.)



A presença dos resíduos de prolina ou de hidroxiprolina nas cadeias polipeptídicas produz outro efeito surpreendente: uma vez que os átomos de nitrogênio desses aminoácidos são parte de anéis de cinco membros, os grupos ligados através da ligação nitrogênio—carbono α a não podem girar o suficiente para permitir uma estrutura α-helicoidal. Sempre que a prolina ou a hidroxiprolina estão presentes em uma cadeia peptídica, ocorre uma torção ou dobra, interrompendo a hélice α.

24.8B Estrutura Terciária

- A **estrutura terciária** de uma proteína é a forma tridimensional integral que surge a partir de todas as estruturas secundárias de sua cadeia polipeptídica.

As proteínas apresentam tipicamente estruturas **globulares** ou **fibrosas**. Essas estruturas terciárias não ocorrem aleatoriamente. Sob condições apropriadas a estrutura terciária de uma proteína ocorre de um modo todo particular — um modo que é característico daquela proteína específica e que, frequentemente, é de importância crucial para a sua função.

Várias forças estão envolvidas na estabilização de estruturas terciárias, incluindo as ligações dissulfeto da estrutura primária.

- Uma característica da maioria das proteínas é que a dobra ocorre de uma maneira tal que se expõe o número máximo de grupos polares (hidrofílicos) ao meio aquoso e posiciona o número máximo de grupos apolares (hidrofóbicos) no seu interior.

As proteínas globulares solúveis tendem a ser muito mais dobradas do que as proteínas fibrosas. A mioglobina (Fig. 24.13) é um exemplo de proteína globular. Entretanto, as proteínas fibrosas também têm uma estrutura terciária; por exemplo, os filamentos α-helicoidais da α-queratina agrupam-se em uma "super-hélice." A super-hélice faz uma volta completa para cada 35 voltas da hélice α. No entanto, a estrutura terciária não termina aqui. Mesmo as super-hélices podem ser agrupadas entre si para produzir uma estrutura de sete filamentos semelhante a uma corda.

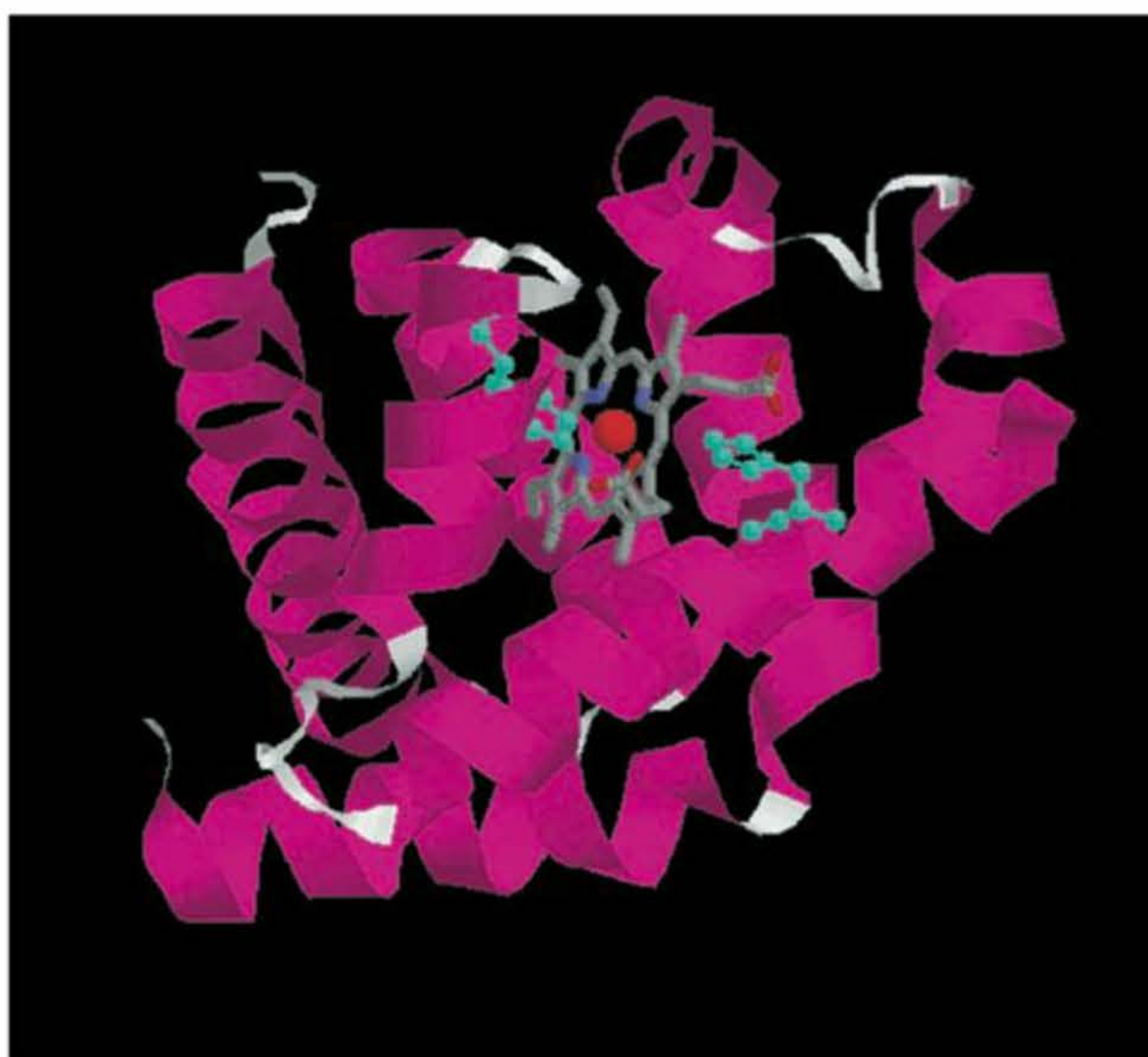
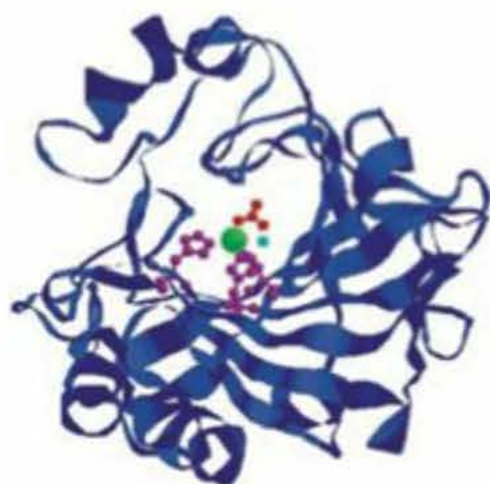


Figura 24.13 A estrutura tridimensional da mioglobina. O anel heme é mostrado em cinza. O átomo de ferro é mostrado como uma esfera vermelha, e as cadeias laterais da histidina que se coordenam com o ferro estão mostradas em azul-claro. (PDB ID 1MBD, http://www.pdb.org. Phillips, S. E., Schoenberg, B. P. A Neutron diffraction reveals oxygen-histidine hydrogen bond in oxymyoglobin. *Nature* 292, pp. 81–82, 1981.)

24.8C Estrutura Quaternária

Muitas proteínas existem como agregados não covalentes ordenados e estáveis de mais de uma cadeia de polipeptídeo. A estrutura global de uma proteína contendo múltiplas subunidades é chamada de **estrutura quaternária**. Por exemplo, a estrutura quaternária da hemoglobina envolve quatro subunidades (veja a Seção 24.12).

24.9 *Introdução a Enzimas*



Anidrase carbônica

A anidrase carbônica é uma enzima que catalisa a seguinte reação: $H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3$. (PDB ID CA2, http://www.pdb.org. Eriksson, Jones, Liljas, Proteins: Structure, Function and Genetics, Volume 4, Número 4, 1988, pp. 274–282.)

- As reações do metabolismo celular são mediadas por catalisadores biológicos notáveis chamados de **enzimas**.

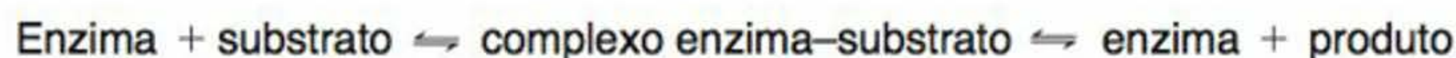
As enzimas têm a capacidade de aumentar enormemente as velocidades das reações; na maioria dos casos as velocidades das reações catalisadas por enzimas são mais rápidas do que aquelas não catalisadas por fatores de 10^6–10^{12}. Para os organismos vivos o aumento da velocidade das reações nessa magnitude é importante porque isso permite que essas reações ocorram em velocidades razoáveis, mesmo nas condições brandas existentes nas células vivas (ou seja, pH aproximadamente neutro e temperatura de aproximadamente 35°C).

- As enzimas também têm uma **especificidade** notável para seus reagentes (**substratos**) e para formação de produtos específicos.

A especificidade das enzimas supera em muito àquela da maioria dos catalisadores químicos. Por exemplo, na síntese enzimática de proteínas (através de reações que ocorrem nos ribossomos, Seção 25.5E), os polipeptídeos constituídos por bem mais de 1000 resíduos de aminoácidos são sintetizados virtualmente sem erro. Foi a descoberta de Emil Fischer, em 1894, da capacidade das enzimas em distinguir entre as ligações glicosídicas α e β (Seção 22.12) que o levou a formular a sua **hipótese de fechadura e chave** para a especificidade da enzima.

- De acordo com a **hipótese de fechadura e chave**, a especificidade de uma enzima (a fechadura) e o seu substrato (a chave) provém de suas formas geometricamente complementares.
- Numa reação catalisada por enzima, o substrato e a enzima combinam-se para formar um **complexo enzima–substrato**.
- A formação do complexo enzima–substrato geralmente induz uma mudança na conformação da enzima denominada **encaixe induzido**, o que permite que ela se ligue ao substrato de forma mais eficiente.

A ligação ao substrato pode fazer com que algumas de suas ligações fiquem tensionadas, sendo dessa forma mais facilmente quebradas. O produto da reação geralmente tem uma forma diferente do substrato, e essa forma diferenciada, ou em alguns casos, a intervenção de outra molécula, faz com que o complexo se dissocie. A enzima pode então receber outra molécula do substrato, e o processo todo se repete:





Determinadas moléculas de RNA, chamadas de ribozimas, também podem atuar como enzimas. O Prêmio Nobel em química de 1989 foi para Sidney Altman (Universidade de Yale) e para Thomas R. Cech (Universidade do Colorado, Boulder) pela descoberta das ribozimas.

- O local onde o substrato se liga a uma enzima e onde a reação ocorre é chamado de **sítio ativo**.

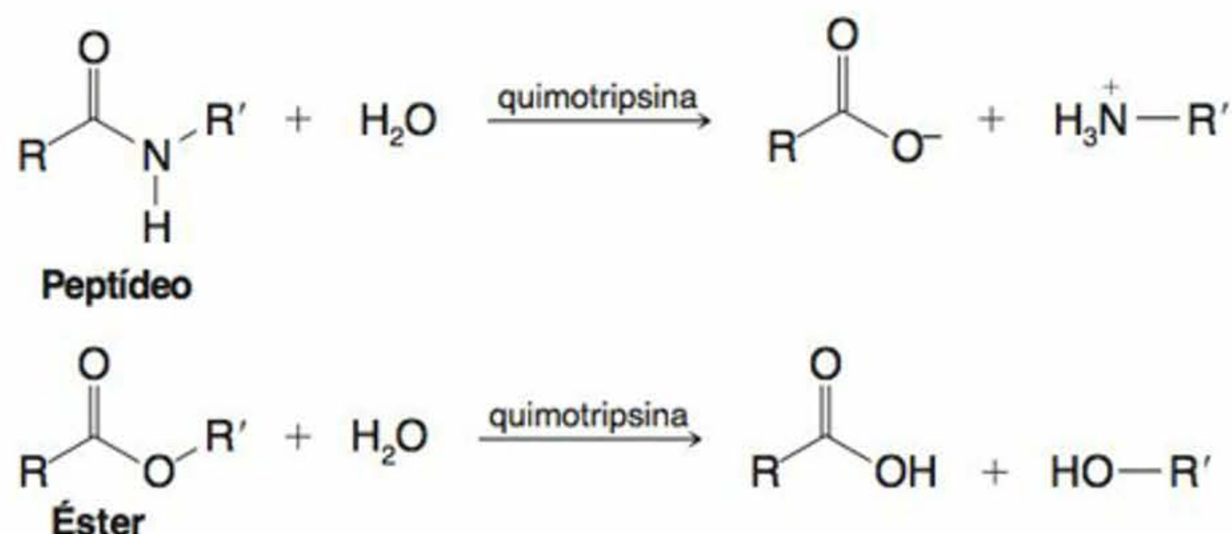
As forças não covalentes que ligam o substrato ao sítio ativo são as mesmas forças que respondem pelas conformações das proteínas: forças de dispersão, forças eletrostáticas, ligação de hidrogênio e interações hidrofóbicas. Os aminoácidos localizados no sítio ativo são agrupados de modo a interagir especificamente com o substrato.

- As reações catalisadas por enzimas são completamente **estereoespecíficas** porque as enzimas são quirais.

A especificidade das enzimas tem origem na maneira como elas se ligam aos seus substratos. Uma α-glicosidase se ligará apenas à forma α estereoisomérica de um glicosídio, e

não à forma β. As enzimas que metabolizam açúcares ligam-se apenas aos açúcares D; as enzimas que sintetizam a maioria das proteínas ligam-se apenas aos aminoácidos L; e assim por diante.

Apesar de as enzimas catalisarem reações de forma estereoespecífica, elas frequentemente variam consideravelmente em termos de **especificidade geométrica**. A especificidade geométrica está relacionada às identidades dos grupos químicos dos substratos. Algumas enzimas aceitam apenas um composto como seu substrato. Entretanto, outras recebem uma variedade de compostos com grupos similares. Por exemplo, a carboxipeptidase A efetua a hidrólise do peptídeo C-terminal de todos os polipeptídeos até que o penúltimo resíduo não seja arginina, lisina, ou prolina, e até que o antepenúltimo resíduo não seja prolina. A quimotripsina, uma enzima digestiva que catalisa a hidrólise das ligações peptídicas, também catalisa a hidrólise de ésteres. O seu mecanismo de hidrólise será discutido na Seção 24.11.



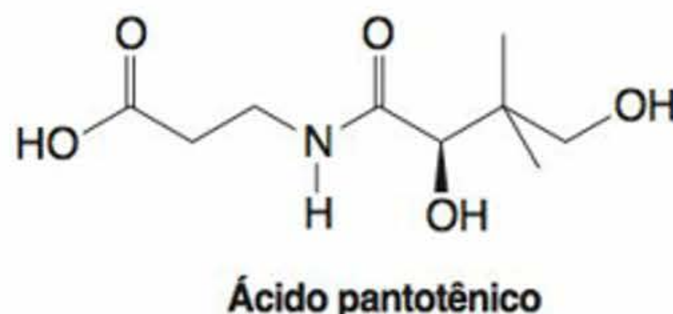
- O composto que pode alterar negativamente a atividade de uma enzima é chamado de **inibidor**.

Um **inibidor competitivo** é um composto que compete diretamente com o substrato pelo sítio ativo. Vimos na Seção 20.9, por exemplo, que a sulfanilamida é um inibidor competitivo para uma enzima bacteriana que incorpora o ácido *p*-aminobenzoico ao ácido fólico.

Algumas enzimas necessitam da presença de um **cofator**. O cofator pode ser um íon metálico como, por exemplo, o átomo de zinco da anidrase carbônica humana (veja em "A Química de … na Seção 24.10 e a Fig. 24.12). Outras podem necessitar da presença de uma molécula orgânica, como o NAD^+ (Seção 14.10), chamada de **coenzima**. As coenzimas tornam-se quimicamente modificadas no curso da reação enzimática. O NAD^+ se converte em **NADH**. Em algumas enzimas o cofator está permanentemente ligado à enzima, caso em que é denominado **grupo prostético**.

Muitas das vitaminas solúveis em água são os precursores das coenzimas. Por exemplo, a niacina (ácido nicotínico) é um precursor do NAD^+. O ácido pantotênico é um precursor da coenzima A.





24.10 *Lisozima: Modo de Ação de uma Enzima*

A lisozima é uma enzima que rompe a parede celular de bactérias gram-positivas, hidrolisando ligações acetal específicas no polímero celular peptideoglicano, provocando a morte da célula. Abordaremos o mecanismo desta reação mais adiante, mas primeiramente vamos considerar a estrutura da lisozima. A estrutura primária da lisozima está mostrada na Fig. 24.14.

A estrutura secundária da lisozima inclui hélice α nos resíduos 5–15, 24–34 e 88–96; folhas dobradas β envolvendo os resíduos 41–45 e 50–54; e uma curva em formato de

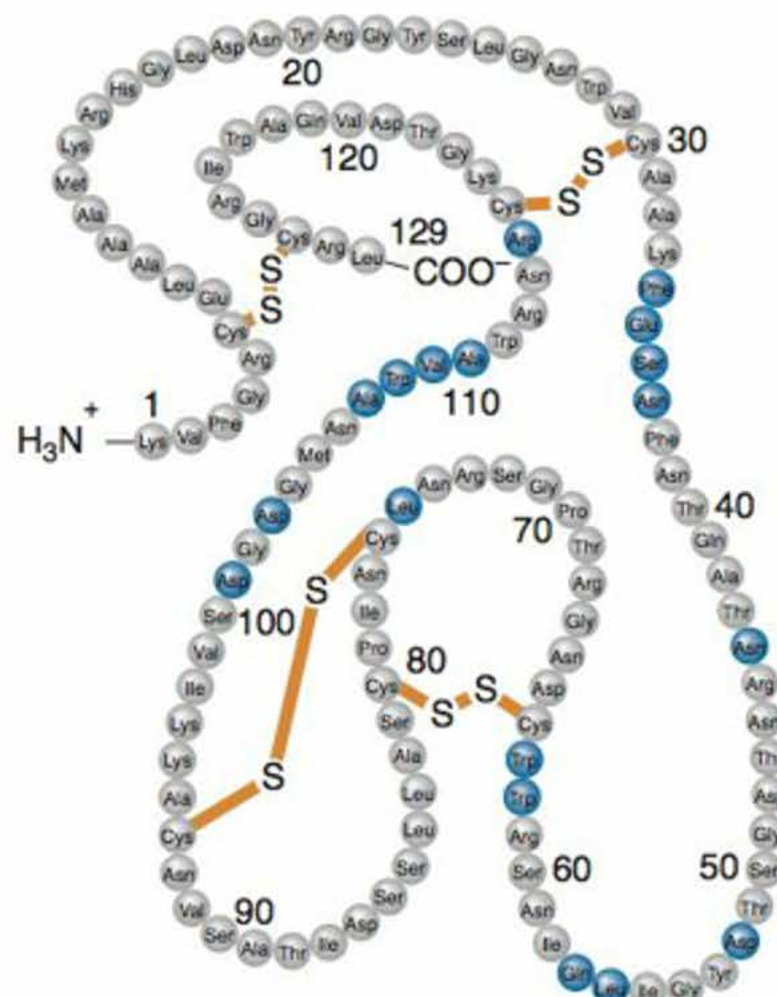


Figura 24.14 A estrutura primária da lisozima da clara do ovo. Os aminoácidos que ladeiam a região de ligação do substrato estão mostrados em azul. (Reproduzido com permissão de John Wiley & Sons, Inc. de Voet, D. e Voet, J. G. *Biochemistry*, Segunda Edição. © 1995 Voet, D. and Voet, J. G.)

grampo nos resíduos 46–49. Os segmentos restantes do polipeptídeo da lisozima têm formas em espiral ou em laço. Glu-35 e Asp-52 são os resíduos de aminoácido diretamente envolvidos na reação de hidrólise catalisada pela lisozima. Uma estrutura tridimensional da lisozima é mostrada na Fig. 24.15. Os resíduos de aminoácido responsáveis por sua atividade catalítica são destacados usando o modelo de bola e vareta (Glu-35 à direita e Asp-52 à esquerda).

Abordaremos a reação catalisada pela lisozima mais à frente; neste instante, vamos conhecer a história da descoberta da lisozima, que é bastante interessante.

> Um dia, em 1922, Alexander Fleming estava sofrendo com um resfriado. Isso não é anormal em Londres, mas Fleming era uma das pessoas mais incomuns, e ele tirou proveito do resfriado de uma maneira característica. Ele deixou que algumas gotas do seu muco nasal caíssem sobre uma cultura de bactérias que ele estava trabalhando, e então colocou a placa de lado para ver o que aconteceria. Imagine o entusiasmo dele quando descobriu algum tempo mais tarde que as bactérias próximas ao muco tinham desaparecido. Por um momento ele pensou que a sua ambição em descobrir um antibiótico universal tinha virado realidade. Em um surto de intensa atividade ele rapidamente estabeleceu que a ação antibacteriana do muco era devida à presença de uma enzima; ele chamou essa substância de lisozima por causa da sua capacidade de quebrar, ou dissolver, as células bacterianas. A lisozima logo foi descoberta em muitos tecidos e secreções do corpo humano, nos vegetais, e em maior abundância na clara de ovo. Infelizmente Fleming descobriu que ela não era eficiente contra as bactérias mais perigosas. Ele teve de esperar 7 anos antes que um experimento estranhamente similar revelasse a existência de um antibiótico genuinamente eficiente: a penicilina.

Essa história foi relatada pelo Professor David C. Phillips, da Universidade de Oxford, que foi o primeiro elucidar a estrutura tridimensional da lisozima por meio de cristalografia de raios X.*

---

*Citação de "The Three-Dimensional Structure of an Enzime Molecule", de David C. Phillips. © 1966 Scientific American, Inc. Todos os direitos reservados.



Figura 24.15 Um diagrama do filamento da lisozima destacando o ácido aspártico (resíduo 52, esquerda) e o ácido glutâmico (resíduo 35, direita) com o modelo de bola e vareta. (PDB ID 1AZF, http://www.pdb.org. Lim, K., Nadarajah, A., Forsythe, E. L., Pusey, M. L. Locations of bromide ions in tetragonal lysozyme crystals. *Acta. Crystallogr.*, Sect. D, 54, pp. 899–904, 1998.)

Como mencionado, a lisozima hidrolisa as ligações glicosídicas no polímero peptideoglicano das paredes celulares das bactérias gram-positivas. A estrutura de um oligossacarídeo similar ao polissacarídeo encontrado nas paredes de células bacterianas está mostrada na Fig. 24.16. A *N*-acetilglicosamina (NAG) e o ácido *N*-acetilmurânico (NAM) formam unidades repetidas alternadas nesse polissacarídeo.

A lisozima se liga seletivamente a um segmento de seis unidades do polímero peptideoglicano e hidrolisa especificamente a ligação acetal entre os anéis D e E, mostrados na Fig. 24.16 (unidades NAM e MAG, respectivamente).

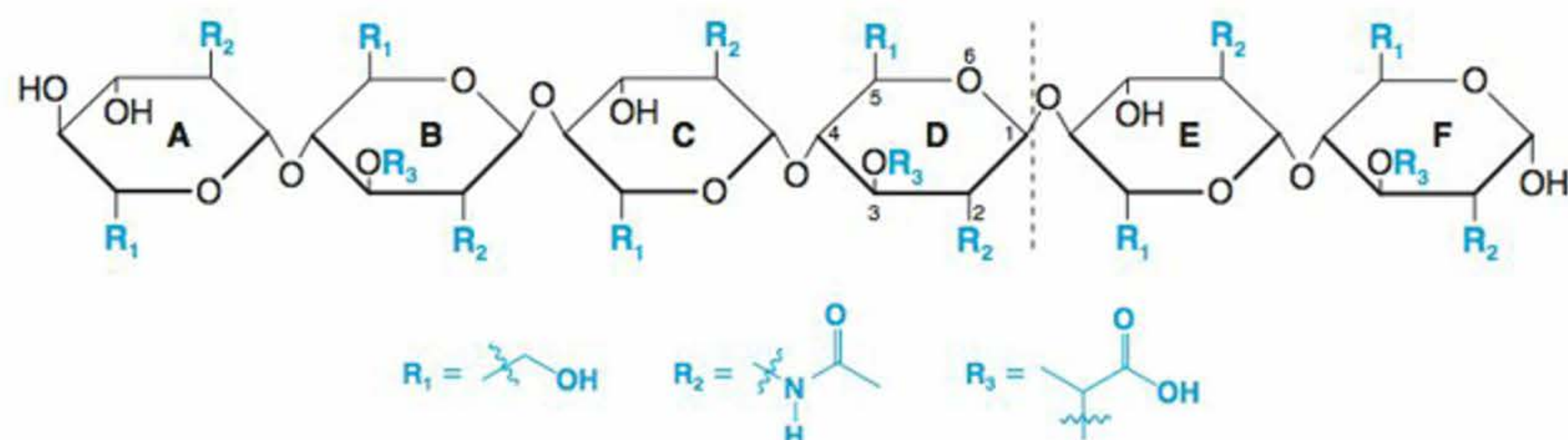
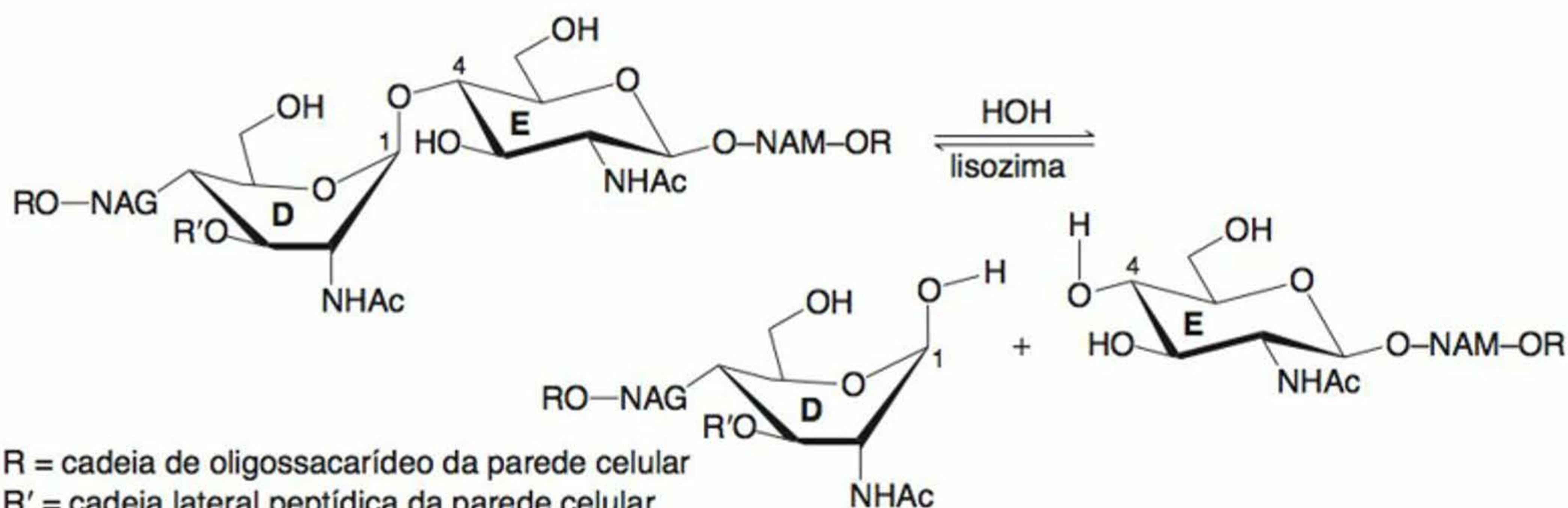


Figura 24.16 Um hexassacarídeo que tem a mesma estrutura geral do polissacarídeo da parede celular na qual a lisozima atua. Dois aminoaçúcares diferentes estão presentes: os anéis A, C e E são derivados de um monossacarídeo chamado de *N*-acetilglicosamina; os anéis B, D e F são derivados de um monossacarídeo chamado de ácido *N*-acetilmurânico. Quando a lisozima atua sobre esse oligossacarídeo, ocorre hidrólise, resultando na quebra da união glicosídica entre os anéis D e E.

A reação total catalisada pela lisozima é:



A lisozima se liga ao substrato da parede celular em uma fenda na sua estrutura terciária de modo que o resíduo Glu-35 esteja próximo ao substrato em um lado, e o Asp-52 esteja próximo no outro lado. Ambos os resíduos de aminoácidos estão posicionados de maneira a facilitar a reação com a união glicosídica D–E do polissacarídeo.

Fortes evidências obtidas por espectrometria de massa sugerem que o mecanismo da lisozima envolve reações sequenciais S_N2 e um intermediário covalente enzima–substrato (com base no trabalho realizado por Stephen Withers e seus colegas na Universidade de British Columbia e em outros lugares). O Asp-52 age como um nucleófilo na etapa inicial que liga covalentemente o substrato à enzima. Uma molécula de água atua como um nucleófilo na segunda etapa para completar a formação do produto e liberar a substância do sítio ativo. Em ambas as etapas, o Glu-35 serve como um catalisador ácido–base geral. Os detalhes são vistos a seguir.

À medida que a lisozima se liga ao substrato, a fenda do sítio ativo se fecha ligeiramente e o C1 do anel D no oligossacarídeo substrato se move para baixo. O grupo carboxilato do Asp-52 ataca o C1 do anel D por baixo (Fig. 24.17), deslocando o oxigênio do C4 do anel E como um grupo de saída. Esse oxigênio sai como uma espécie neutra porque ele é concomitantemente protonado pelo ácido carboxílico do Glu-35. Presume-se que o estado de transição para esta reação S_N2 seja o ponto no qual o anel D está quase plano durante a mudança da conformação de barco para cadeira. Essa etapa ocorre com inversão, como esperado para um reação S_N2, e deixa uma parte do substrato ligada covalentemente à enzima.

Na segunda etapa uma molécula de água, agora no sítio anteriormente ocupado pelo anel E, ataca o C1 e desloca o grupo carboxilato do Asp-52 como um grupo de saída. O ânion Glu-35 atua como uma base removendo um próton da molécula de água no momento em que se liga ao C1 do anel D. A molécula de lisozima como um todo atua como um grupo de saída. Esse evento também ocorre com inversão, liberando o substrato do sítio ativo e deixa a lisozima pronta para outro ciclo catalítico. O mecanismo geral está mostrado na Fig. 24.17.

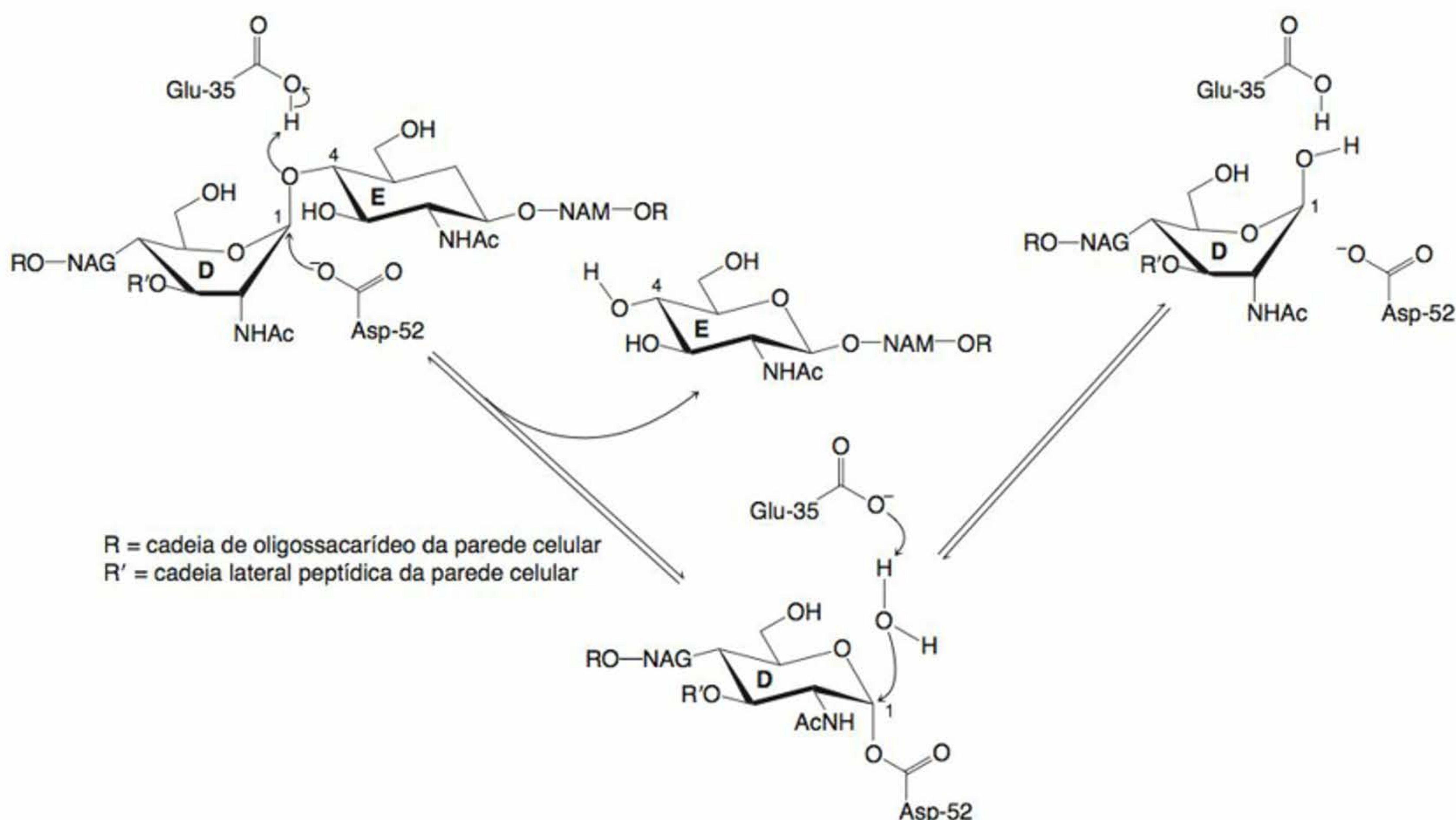
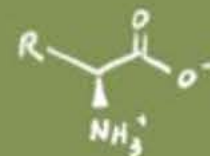


Figura 24.17 O mecanismo de deslocamento duplo para a lisozima mostrado aqui tem por base evidências por espectrometria de massa para um intermediário covalente enzima–substrato.





A QUÍMICA DE ...

Anidrase Carbônica: Transportando os Prótons

Uma enzima chamada de anidrase carbônica regula a acidez (pH) do sangue e das condições fisiológicas relacionadas ao pH do sangue. A reação que a anidrase carbônica catalisa é o equilíbrio da conversão da água e do dióxido de carbono em ácido carbônico (H_2CO_3).

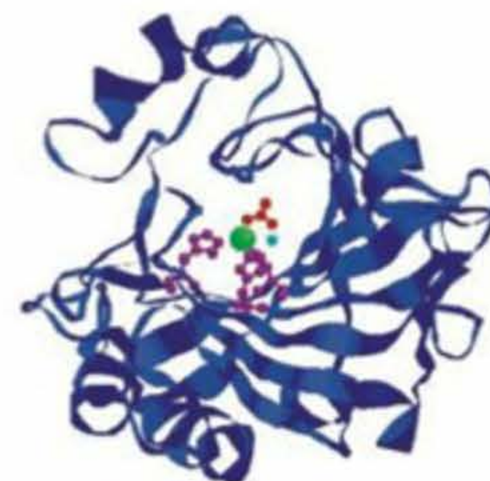


$$H_2O + CO_2 \overset{\text{anidrase carbônica}}{\rightleftharpoons} H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

Por exemplo, a velocidade com que uma pessoa respira é influenciada pela acidez relativa do sangue dessa pessoa. Os alpinistas que vão para altitudes elevadas às vezes tomam um medicamento chamado de Diamox (acetazolamida) para evitar a doença da altitude. O Diamox inibe a anidrase carbônica; isso, por sua vez, aumenta a acidez sanguínea. O aumento da acidez do sangue estimula a respiração e assim reduz a possibilidade da doença da altitude.

A anidrase carbônica consiste em uma cadeia contendo 260 aminoácidos que se dobra naturalmente em um formato globular específico. Sua estrutura inclui uma fenda, o sítio ativo, onde os reagentes são convertidos em produtos. A cadeia proteica da anidrase carbônica é mostrada na figura ao lado como um filamento azul.

No sítio ativo da anidrase carbônica uma molécula de água perde um próton formando o íon hidróxido (OH^-). Esse próton é removido por uma seção da anidrase carbônica que atua como uma base. Normalmente o próton da água não é muito ácido. Entretanto, a interação ácido–base de Lewis entre o cátion Zn^{2+} no sítio ativo da anidrase carbônica e o átomo de oxigênio da molécula de água leva ao surgimento de uma carga positiva nesse átomo de oxigênio. Isso torna os prótons da molécula de água mais ácidos. A remoção de um dos prótons da molécula de água produz o íon hidróxido, que reage com uma molécula de dióxido de carbono no sítio ativo, produzindo HCO_3^- (hidrogenocarbonato ou bicarbonato). Na estrutura da anidrase carbônica mostrada na figura (construída com base em dados cristalográficos de raios X), um íon bicarbonato no sítio ativo está assinalado em vermelho, o cátion zinco no sítio ativo é verde, a molécula de água está em azul e os sítios básicos que se coordenam com o cátion zinco (como bases de Lewis) ou removem o próton da água formando hidróxido (como bases de Brønsted–Lowry) estão em roxo (essas bases são átomos de nitrogênio de anéis imidazol da histidina). Os átomos de hidrogênio de todas as espécies não estão mostrados. Como você pode ver, uma notável orquestração de reações ácido–base de Lewis e de Brønsted–Lowry está envolvida ma catálise pela anidrase carbônica.



Anidrase carbônica

24.11 *Serinoproteases*

A quimotripsina, a tripsina e a elastina são enzimas digestivas secretadas pelo pâncreas dentro do intestino delgado para catalisar a hidrólise de ligações peptídicas. Todas essas enzimas são chamadas de **serinoproteases** porque o mecanismo de suas atividades proteolíticas (comum a todas elas) envolve um resíduo específico de serina que é essencial para a atividade enzimática delas. Para ilustrar outro exemplo da maneira como as enzimas funcionam, examinaremos o mecanismo de ação da quimotripsina.



Uma serina protease

A quimotripsina é formada a partir de uma molécula precursora chamada de quimotripsinogênio, que contém 245 resíduos de aminoácidos. A quebra de duas unidades dipeptídicas do quimotripsinogênio produz a quimotripsina. A quimotripsina dobra-se de uma maneira que junta a histidina na posição 57, o ácido aspártico na posição 102 e a serina na posição 195. Juntos, esses resíduos constituem o que se chama **tríade catalítica** do sítio ativo (Fig. 24.18). Próximo ao sítio ativo está um sítio ligante hidrofóbico, uma fenda que acomoda preferencialmente as cadeias laterais apolares da Phe, Tyr e Trp.

Depois que a quimotripsina se ligou ao seu substrato proteico, o resíduo de serina na posição 195 está exatamente posicionado para atacar o carbono acila da ligação peptídica (Fig. 24.19). Esse resíduo de serina torna-se mais nucleofílico transferindo seu próton para o nitrogênio do imidazol do resíduo de histidina na posição 57. O íon imidazólio formado é estabilizado pelo efeito polarizante do íon carboxilato do resíduo de ácido aspártico na posição 102. (Estudos de difração de nêutrons, os quais mostram as posições dos átomos de hidrogênio, confirmam que o íon carboxilato permanece como um íon carboxilato o tempo todo e na realidade não recebe um próton do imidazol.) O ataque nucleofílico da serina leva a uma serina acilada através de um intermediário tetraédrico. A nova extremi-

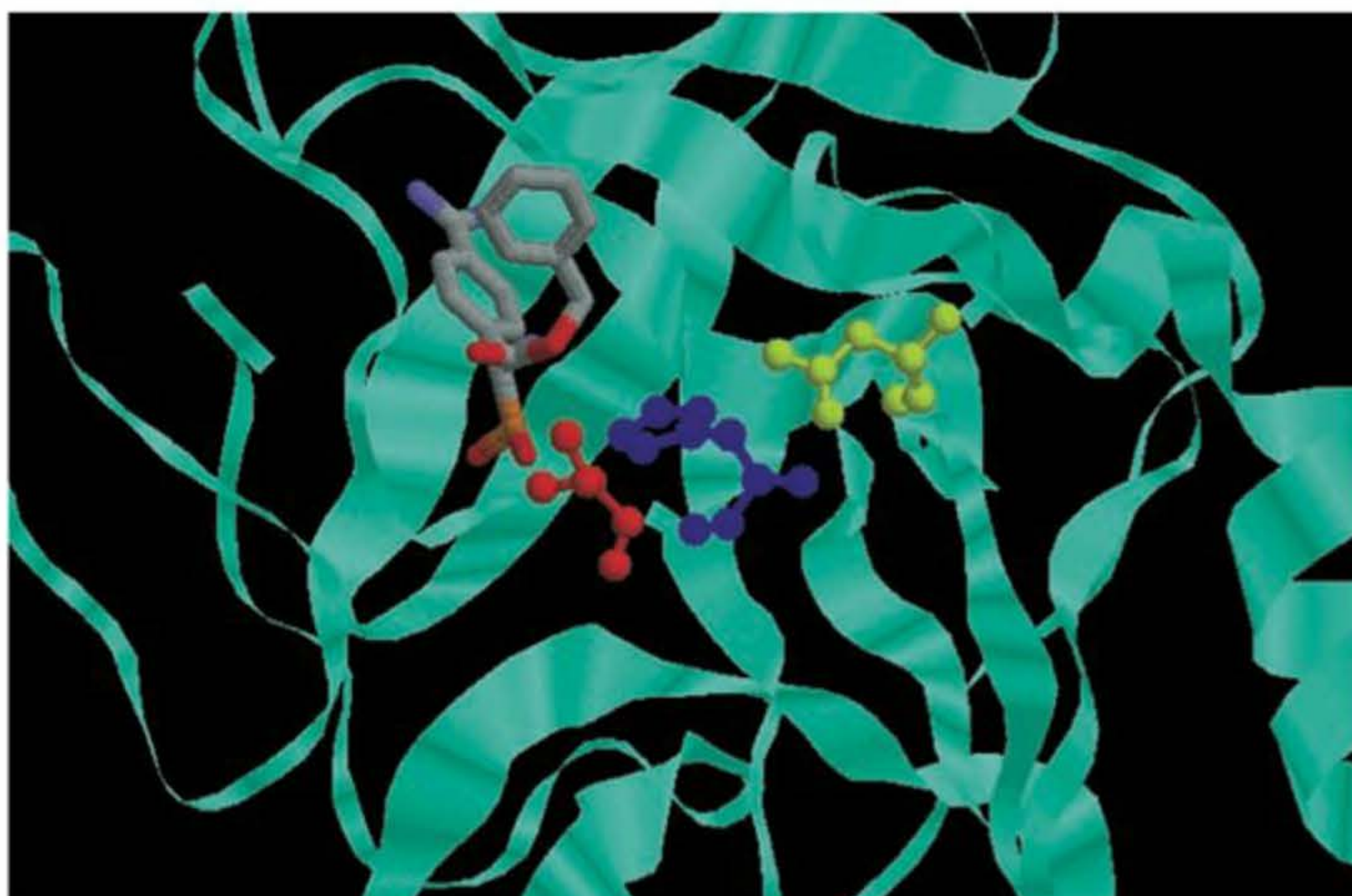
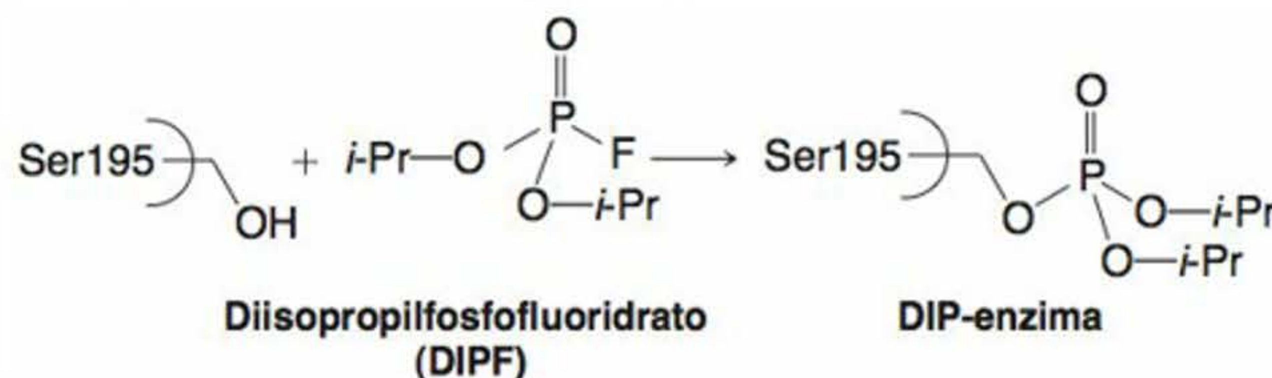


Figura 24.18 A tríade catalítica nesta serinoprotease (tripsina) é destacada utilizando-se o modelo de bola e vareta para o ácido aspártico 52 (verde-amarelado), a histidina 102 (púrpura) e para a serina 195 (vermelho). Um inibidor fosfonato ligado ao sítio ativo é mostrado em forma de tubo. (Esta imagem e a da abertura da Seção 24.11, PDB ID: 1MAX, http:///www.pdb.org. Bertrand, J. A., Oleksyszyn, J., Kam, C. M., Boduszek, B., Presnell, S., Plaskon, R. R., Suddath, F. L., Powers, J. C., Williams, L. D. Inhibition of trypsin and thrombin by amino(4-amidinophenil)methanephosphonate diphenyl ester derivatives: X-ray strucutres and molecular models. *Biochemistry* **35**, pp. 3147–3155, 1966.)

dade N-terminal da cadeia polipeptídica quebrada se dispersa, sendo substituída por uma molécula de água.

A regeneração do sítio ativo da quimotripsina é mostrada na Fig. 24.20. Nesse processo a água atua como nucleófilo, e em uma série de etapas análogas àquelas na Fig. 24.19, hidrolisa a ligação acila—serina. A enzima agora está pronta para repetir todo o processo.

Existem muitas evidências para esse mecanismo que, por motivos de espaço, não discutiremos aqui. No entanto, uma delas merece uma discussão. Existem compostos como o **diisopropilfosfofluoridrato (DIPF)** que inibem irreversivelmente as serinoproteases. Demonstrou-se que eles fazem isso reagindo apenas com a Ser 195:



O reconhecimento do efeito de inativação do DIPF surgiu como um resultado da descoberta de que o DIPF e compostos análogos são poderosos **venenos neurológicos**. (Eles são os "gases asfixiantes" de uso militar, embora se tratem de líquidos que são dispersos como gotas minúsculas, e não como gases.) O diisopropilfosfofluoridrato inativa a **acetilcolinesterase** (Seção 20.3) reagindo com ela da mesma maneira que ela reage com a quimotripsina. A acetilcolinesterase é uma **serinoesterase** em vez de uma serinoprotease.

24.12 *Hemoglobina: Uma Proteína Conjugada*

Algumas proteínas, chamadas de **proteínas conjugadas**, contêm como uma parte de suas estruturas um grupo não proteico chamado de **grupo prostético**. Um exemplo é a proteína transportadora de oxigênio, hemoglobina. Cada uma das quatro cadeias polipeptídicas da hemoglobina está ligada a um grupo prostético chamado de *heme* (Fig. 24.21). As quatro cadeias polipeptídicas da hemoglobina estão enroladas de modo a dar à hemoglobina um formato aproximadamente esférico (Fig. 24.22). Além disso, cada grupo heme localiza-se em uma fenda com os grupos vinílicos hidrofóbicos de sua estrutura de porfirina rodeados pelas cadeias laterais hidrofóbicas de resíduos de aminoácidos. As duas cadeias laterais propanoato da heme localizam-se próximas aos grupos amino carregados positivamente dos resíduos de lisina e de arginina.

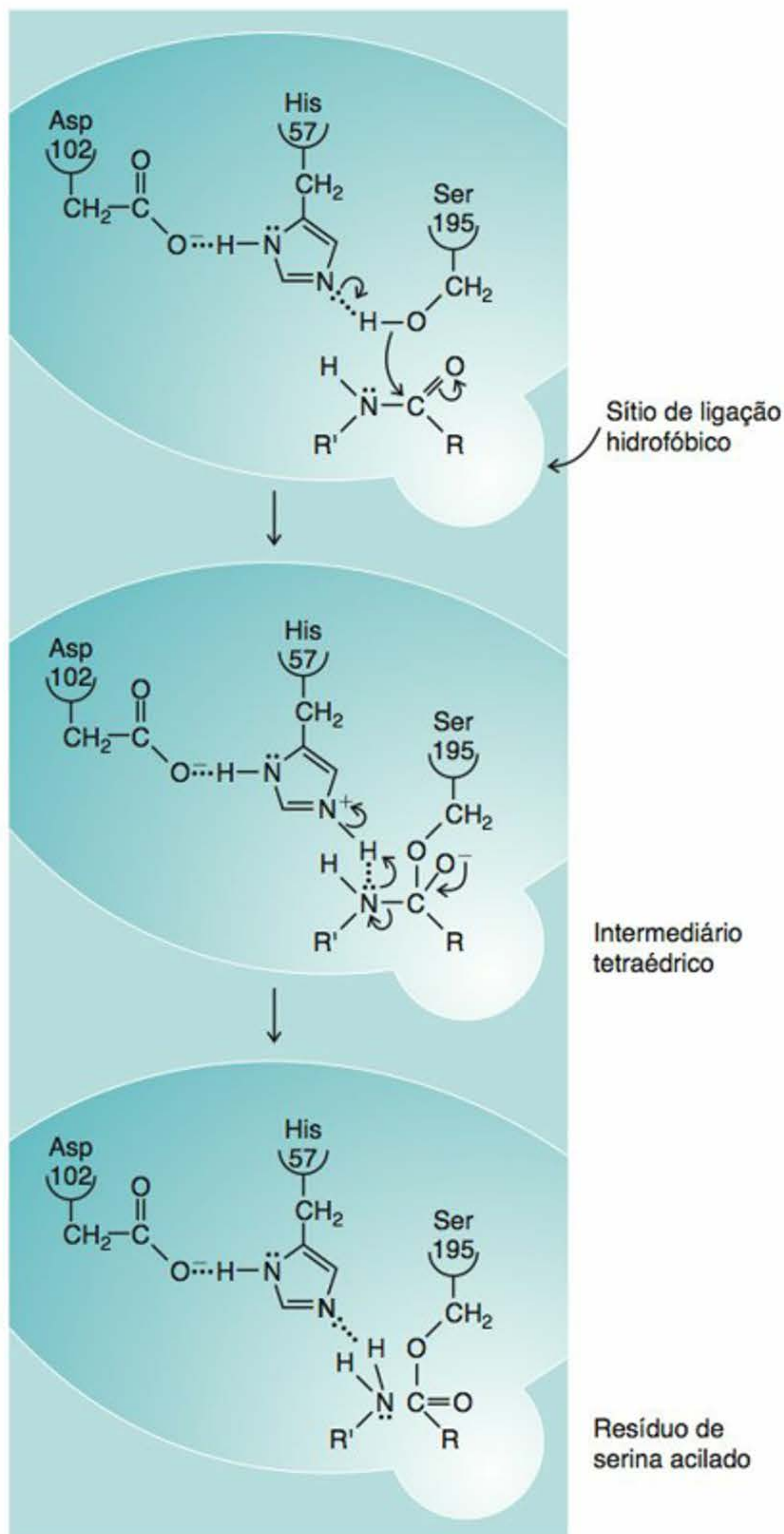


Figura 24.19 A tríade catalítica da quimotripsina provoca a quebra de uma ligação peptídica pela acilação do resíduo de serina 195 da quimotripsina. Próximo ao sítio ativo está um sítio de ligação hidrofóbico que acomoda as cadeias laterais apolares da proteína.

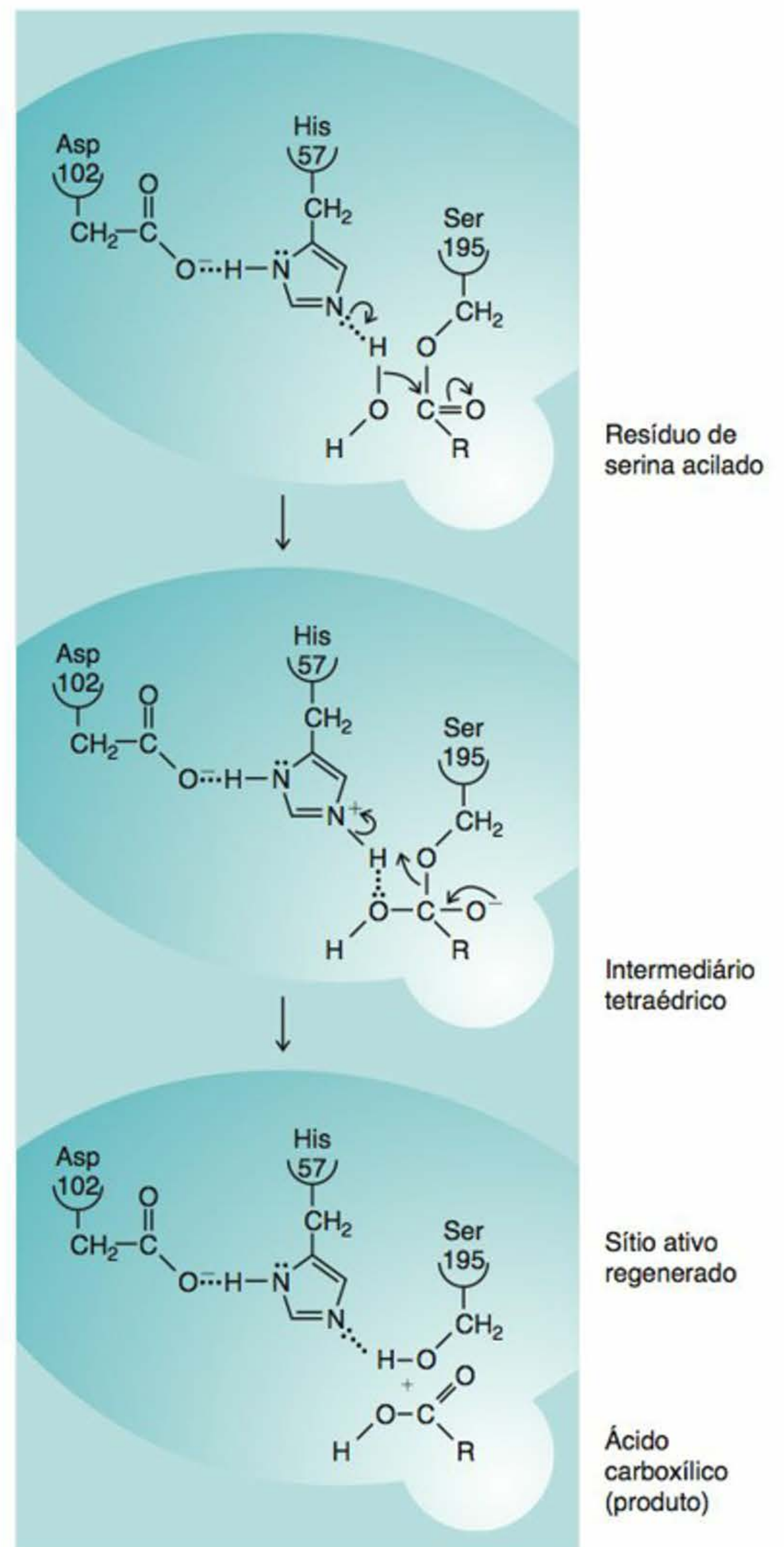


Figura 24.20 Regeneração do sítio ativo da quimotripsina. A água provoca a hidrólise da ligação acila—serina.



Figura 24.21 A estrutura da heme, o grupo prostético da hemoglobina. A heme tem uma estrutura similar àquela da clorofila (Fig. 22.1) no sentido de que cada uma delas é derivada do anel heterocíclico porfirina. O ferro da heme está no estado de oxidação +2 (íon ferroso).

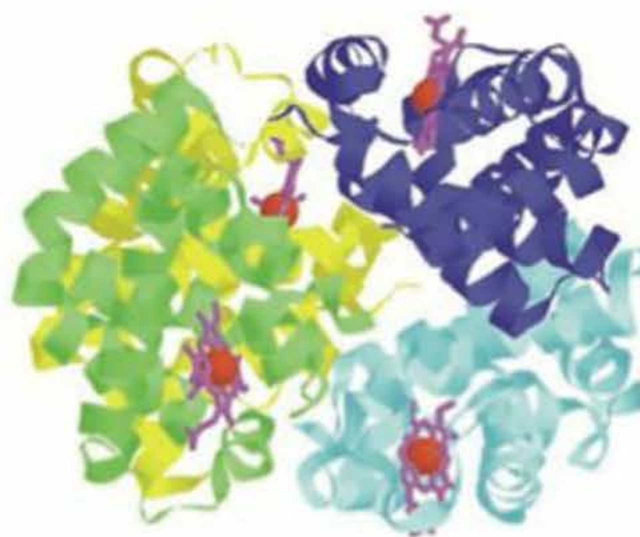


Figura 24.22 Hemoglobina. As duas subunidades α da hemoglobina estão mostradas em azul e verde. As duas subunidades β estão mostradas em amarelo e azul claro. Os quatro grupos heme estão mostrados em púrpura, e seus átomos de ferro estão em vermelho. (PDB ID: IOUU, http://www.pdb.org. Tame, J. R., Wilson, J. C., Weber, R. E. The crystal structures of trout Hb I in the deoxy and carbonmonoxy forms. *J. Mol. Biol.* **259**, pp. 749–760, 1996.)

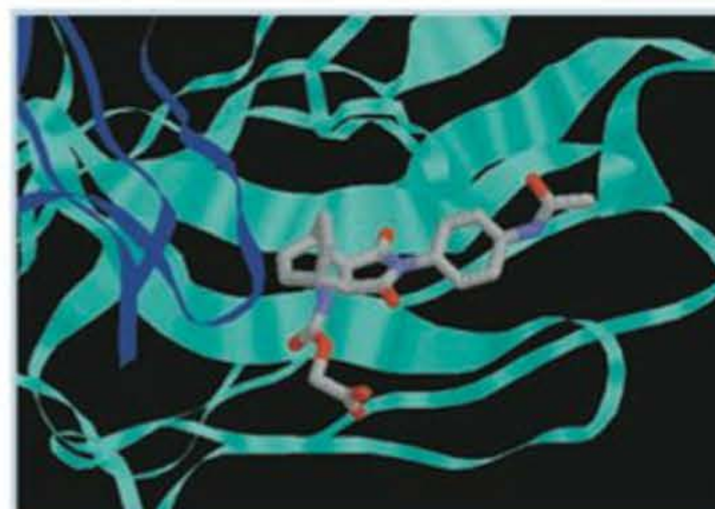


A QUÍMICA DE ...

Alguns Anticorpos Catalíticos

Os anticorpos são os defensores químicos do sistema imunológico. Cada anticorpo é uma proteína produzida especificamente em resposta a uma espécie química invasora (por exemplo, as moléculas na superfície de um vírus ou um grão de pólen). O objetivo dos anticorpos é se ligar a esses agentes estranhos e provocar a remoção deles do organismo. A ligação de cada anticorpo com o seu alvo (o antígeno) é, em geral, altamente específica.

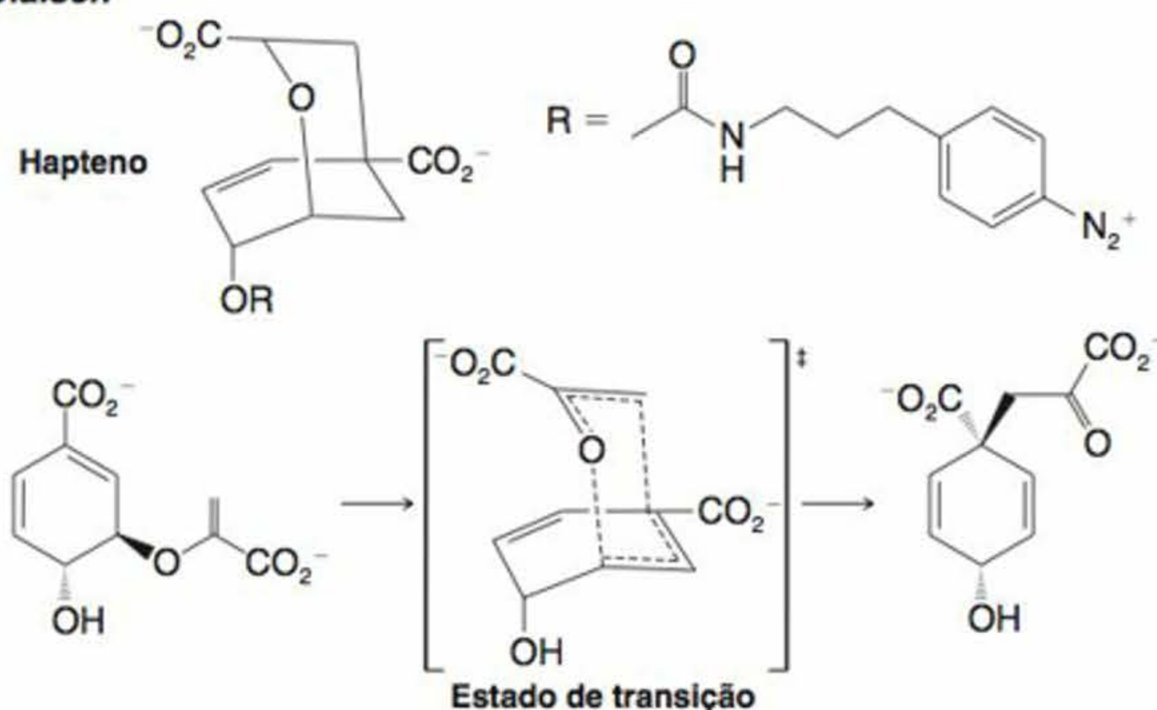
Uma maneira pela qual os anticorpos *catalíticos* foram produzidos é através da indução de uma resposta imunológica a uma espécie química que lembra o estado de transição para uma reação. De acordo com essa ideia, se um anticorpo é criado de tal forma que se ligue preferencialmente a uma molécula estável que tenha uma estrutura semelhante àquela do estado de transição, outras moléculas que são capazes de reagir ***através*** deste estado de transição podem, a princípio, reagir mais rapidamente como resultado da ligação com o anticorpo. (Ao facilitar a associação dos reagentes e favorecer a formação da estrutura do estado de transição, o anticorpo atua de uma maneira similar a uma enzima.) Essa estratégia funcionou com precisão admirável para gerar anticorpos catalíticos para determinadas reações de Diels–Alder, rearranjos de Claisen e hidrólises de ésteres. Os químicos vêm sintetizando moléculas estáveis que se parecem com os estados de transição dessas reações, permitindo que anticorpos sejam gerados contra essas moléculas (chamadas de haptenos), e em seguida isolados. Os anticorpos assim produzidos são catalisadores quando as moléculas de substrato reais são fornecidas.



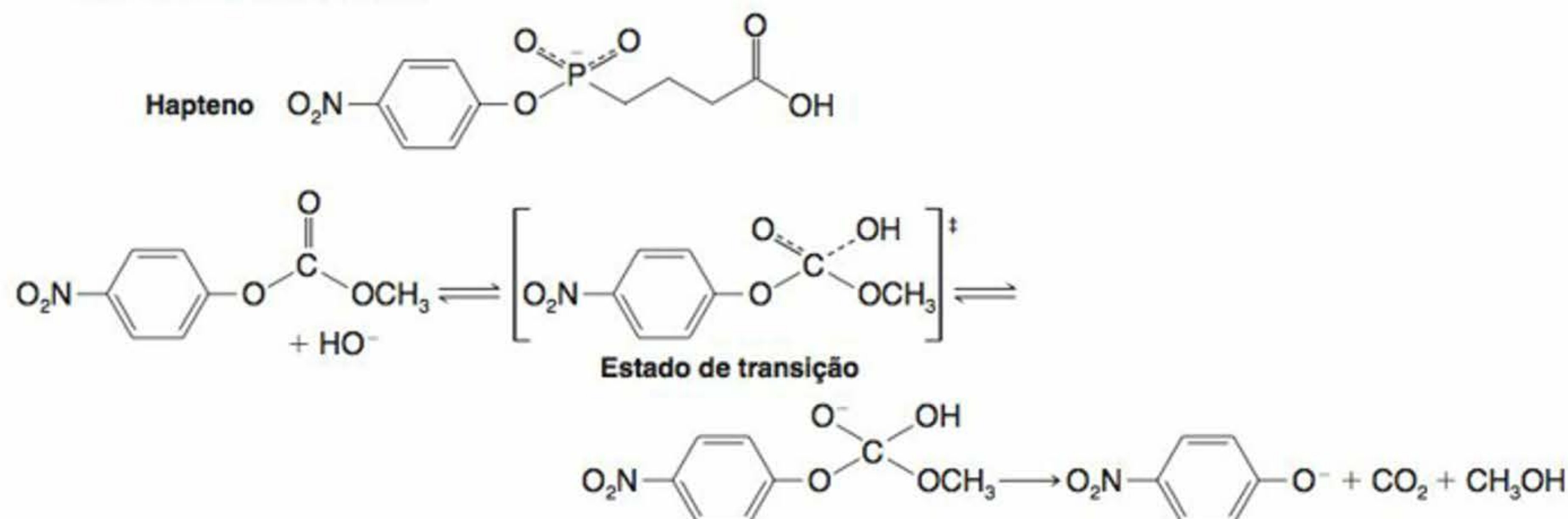
Um hapteno relacionado ao aduto de Diels-Alder entre o ciclo-hexadieno e a maleimida, ligado a um anticorpo catalítico Diels-Alderase. (PDB ID: 1A4K, http://www.pdb.org. Romesberg, F. E., Spiller, B., Schultz, P. G., Stevens, R. C., Immunological origins of binding and catalysis in a Diels-Alderase antibody. Science **279**, pp. 1929–1933, 1998.)

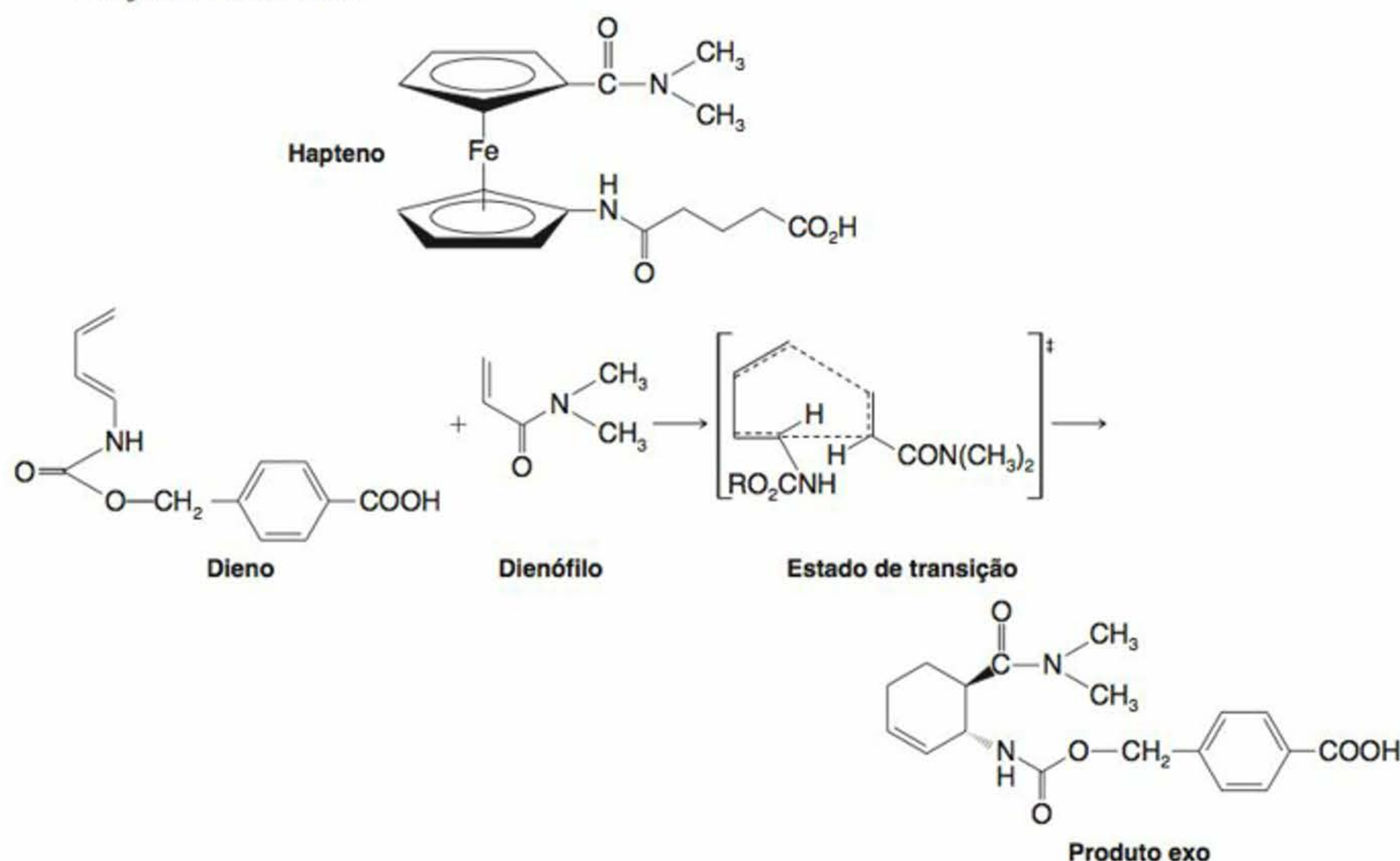
Seguem-se alguns exemplos de haptenos utilizados como análogos de estados de transição para gerar anticorpos catalíticos para um rearranjo de Claisen, para a hidrólise de um carbonato e para uma reação de Diels–Alder. A reação catalisada pelo anticorpo gerado para cada hapteno é também mostrada.

Rearranjo de Claisen



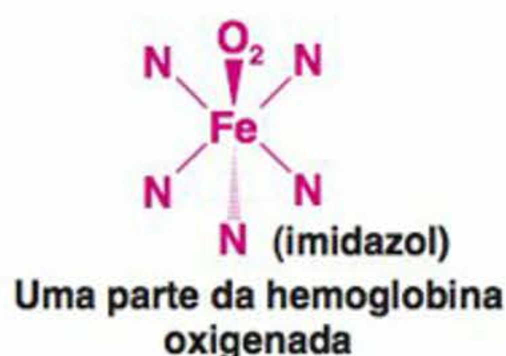
(continua)





O casamento entre a enzimologia e a imunologia, que resultou em muitos produtos químicos, é apenas uma das excitantes áreas de pesquisa na interface química–biologia.

O ferro do grupo heme está no estado de oxidação +2 (íon ferroso) e ele forma uma ligação coordenada com um nitrogênio do grupo imidazol da histidina da cadeia polipeptídica. Isso deixa uma valência do íon ferroso livre para se combinar com o oxigênio como se segue:



Uma parte da hemoglobina oxigenada

O fato de o íon ferroso do grupo heme se combinar com o oxigênio não é particularmente notável; muitos compostos similares fazem a mesma coisa. O que é notável a respeito da hemoglobina é que quando o grupo heme se combina com o oxigênio, o íon ferroso não se torna facilmente oxidável ao íon férrico (Fe^{3+}). Por exemplo, estudos com compostos heme modelo em água mostram que eles se combinam rapidamente com o oxigênio, mas também o ferro sofre uma rápida oxidação, de Fe^{2+} a Fe^{3+}. Entretanto, quando estes com-

postos são incorporados no ambiente hidrofóbico de uma resina de poliestireno, o ferro é facilmente oxigenado e desoxigenado, e isto ocorre *sem variação no número de oxidação do ferro*. Nesse aspecto, é especialmente interessante observar que estudos com raios X da hemoglobina revelaram que as cadeias polipeptídicas fornecem a cada grupo heme um ambiente hidrofóbico similar.

24.13 Purificação e Análise de Polipeptídeos e Proteínas

24.13A Purificação

Existem muitos métodos utilizados para purificar polipeptídeos e proteínas. A escolha dos métodos específicos depende da fonte da proteína (isolamento de uma fonte natural ou síntese química), de suas propriedades físicas, incluindo o ponto isoelétrico (p*I*) e da quantidade da proteína em mãos. Os métodos de purificação inicial podem envolver precipitação, várias formas de cromatografia em coluna e eletroforese. A CLAE, talvez o método final mais importante para a purificação de peptídeos, é utilizada para purificar tanto peptídeos gerados a partir de sínteses automatizadas quanto peptídeos e proteínas isoladas de fontes naturais.

24.13B Análise

Vários parâmetros são utilizados para caracterizar polipeptídeos e proteínas. Um dos mais fundamentais é a massa molecular. A eletroforese em gel pode ser utilizada para medir a massa molecular aproximada de uma proteína. A eletroforese em gel envolve a migração de um peptídeo ou de uma proteína dissolvida em um tampão através de um gel polimérico poroso sob a influência de um campo elétrico de alta voltagem. O tampão utilizado (tipicamente com pH em torno de 9) impõe uma carga global negativa à proteína de tal forma que ela migra na direção do terminal carregado positivamente. A velocidade de migração depende da carga global e do tamanho da proteína, bem como do tamanho médio do poro do gel. A massa molecular da proteína é inferida pela comparação entre a distância percorrida através do gel pela proteína de interesse e as distâncias de migração de proteínas de massas moleculares conhecidas utilizadas como padrões internos. A versão dessa técnica chamada de SDS-PAGE (sigla em inglês para eletroforese em gel de poliacrilamida–sulfato de dodecilsódio) permite determinações de massas moleculares de proteínas com uma exatidão de 5–10%.

A espectrometria de massa pode ser utilizada para determinar a massa molecular de um peptídeo com exatidão e precisão muito altas. Anteriormente abordamos a espectrometria de massa no contexto do sequenciamento de proteínas. Agora consideraremos os aspectos práticos de como as moléculas com massas moleculares muito elevadas, como as proteínas, podem ser transferidas para a fase gasosa para análise por espectrometria de massa. Isto é necessário, naturalmente, independentemente se a análise foca o sequenciamento do peptídeo ou a análise molecular completa. Como visto no Capítulo 9, pequenas moléculas orgânicas podem ser vaporizadas simplesmente sob alto vácuo e aquecimento. As espécies de massa molecular elevada não podem ser transferidas para a fase gasosa apenas com aquecimento e vácuo. Felizmente, foram desenvolvidas técnicas muito eficientes para a geração de íons na fase gasosa a partir de moléculas grandes sem destruição da amostra.



Um quarto do Prêmio Nobel de química de 2002 foi concedido a John B. Fenn pelo desenvolvimento da espectrometria de massas ESI. Outro quarto do prêmio foi concedido a Koichi Tanaku pelos descobrimentos que levaram à ionização por dessorção de matriz assistida por laser (MALDI, veja adiante).

Um método de ionização é a ionização por eletrospray (ESI, Figura 24.23), onde uma solução de um peptídeo (ou outro analito) em um solvente volátil contendo um traço de ácido é nebulizada através de um nebulizador de alta voltagem dentro de uma câmara de vácuo de um espectrômetro de massas. O ácido no solvente gera íons através da protonação de sítios básicos de Lewis no analito. Os peptídeos são normalmente protonados várias vezes. Uma vez injetado através do nebulizador de alta voltagem para dentro da câmara de vácuo, as moléculas do solvente separam-se dos íons da amostra (Fig. 24.23*a*), e os íons dirigem-se para o analisador de massas (Fig. 24.23*b*). O analisador de massas detecta os íons do analito de acordo com o tempo de voo deles, e registra a suas razões carga–massa (m/z) (Fig. 24.23*c*). Cada pico exibido no espectro de massa representa a massa molecular

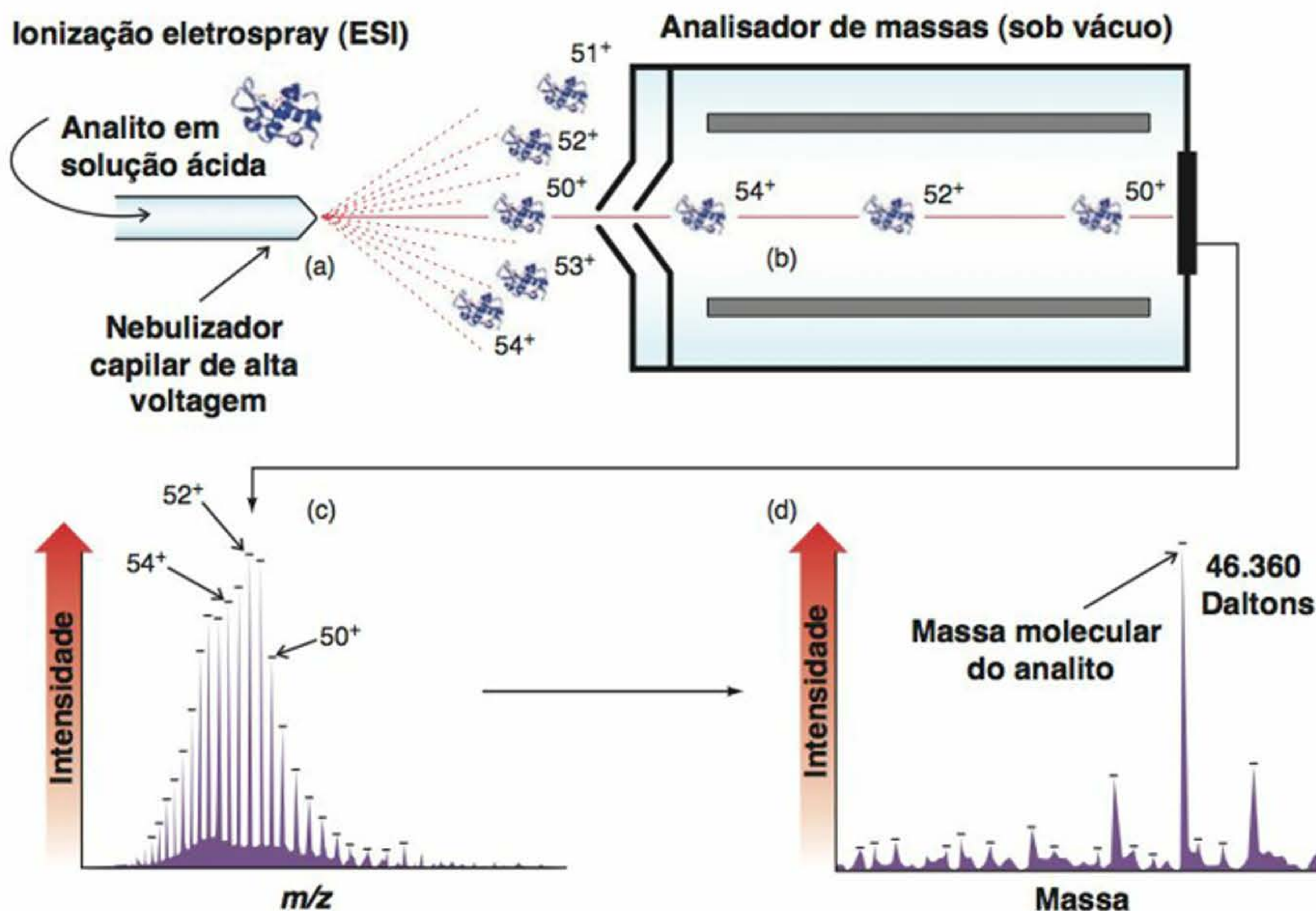


Figura 24.23 Espectrometria de massas de ionização eletrospray (ESI). (*a*) Íons do analito, protonados várias vezes por um sistema solvente ácido, são nebulizados através de um nebulizador de alta voltagem para dentro de uma câmara de vácuo (o diagrama não está em escala). As moléculas do solvente evaporam. Os íons do analito com carga múltipla são dirigidos para dentro do analisador de massas. (*b*) Os íons do analito são separados e detectados no analisador de massas. (*c*) A família dos íons detectados é exibida em um espectro de acordo com a razão *m/z*. (*d*) A deconvolução computadorizada da série de picos *m/z* leva à massa molecular do analito.

de um íon dividida pelo número de cargas positivas que ele contém. A partir desta série de picos *m/z*, a massa molecular da amostra é calculada através de um processo computadorizado chamado de deconvolução. Um exemplo de um espectro obtido a partir desse processo, indicando uma massa molecular de 46.360 unidades de massa atômica (daltons), está mostrado na Fig. 24.23*d*.

Caso se queira a fragmentação das moléculas da amostra, ela pode ser provocada pela dissociação induzida por colisão (CID, Seção 24.5E). Nesse caso, a espectrometria de massa tandem (sequencial) é necessária porque o primeiro analisador de massa no sistema é utilizado para selecionar os fragmentos do peptídeo a partir da CID com base em suas massas globais, enquanto o segundo analisador de massas no sistema registra o espectro do fragmento de peptídeo selecionado. Os fragmentos múltiplos obtidos no procedimento de CID podem ser analisados dessa forma. O espectro final para cada fragmento de peptídeo selecionado tem uma aparência típica de uma família de íons, como mostrado na Fig. 24.23.

A espectrometria de massas com ionização por eletrospray (ESI-EM) é particularmente poderosa quando combinada com a CLAE porque as duas técnicas podem ser utilizadas em sequência. Com tal instrumento o efluente do CLAE é introduzido diretamente em um espectrômetro de massas ESI. Assim, a separação cromatográfica de peptídeos em uma mistura e a informação estrutural direta sobre cada um deles são possíveis por meio dessa técnica.

Outro método para a ionização de moléculas não voláteis é a MALDI (ionização por dessorção de matriz assistida por laser, Seção 9.18A). A energia do bombardeamento de laser de uma amostra adsorvida em uma matriz química sólida leva à geração de íons na fase gasosa que são detectados pelo espectrômetro de massas. Tanto a MALDI quanto o ESI são técnicas de ionização comuns para a análise de biopolímeros.

24.14 Proteômica

A proteômica e a genômica são dois campos que têm florescido em anos recentes. A **proteômica** se relaciona com o estudo de todas as proteínas que estão expressas em uma célula em um determinado momento. A **genômica** (Seções 25.1 e 25.9) foca o estudo do conjunto completo de instruções genéticas em um organismo. Enquanto o genoma mantém as instruções para fabricar proteínas, são as proteínas que realizam a grande maioria das funções nos sistemas vivos. Não obstante, comparadas às dezenas de milhares de proteínas codificadas pelo genoma, sabemos a estrutura e a função de apenas uma porcentagem relativamente pequena de proteínas no proteoma. Por essa razão o campo da proteômica adquiriu um novo nível de importância desde que o sequenciamento do genoma humano foi completado. Muitos desenvolvimentos em potencial nos cuidados com a saúde e na medicina dependem agora da identificação da enorme quantidade de proteínas que estão expressas em uma célula em um determinado momento, juntamente com a elucidação de suas estruturas e funções bioquímicas. Novas ferramentas para o diagnóstico médico e alvos para o desenvolvimento de medicamentos indubitavelmente surgirão a uma velocidade crescente à medida que o campo da proteômica avança.

Um dos desafios básicos na proteômica é simplesmente a separação de todas as proteínas presentes em um extrato celular. O próximo desafio é a identificação daquelas proteínas que foram separadas. A separação das proteínas em extratos celulares foi classicamente realizada utilizando-se a eletroforese em gel bidimensional de poliacrilamida (2D PAGE). Na 2D PAGE a mistura de proteínas extraídas de um organismo é separada em uma dimensão do gel pelo ponto isoelétrico (técnica chamada de focalização isoelétrica), e na segunda dimensão pela massa molecular. O resultado é um conjunto de pontos no campo do gel bidimensional que representa a localização das proteínas separadas. Os pontos de proteínas no gel podem então ser extraídos e analisados pela espectrometria de massas ou outros métodos, seja como proteínas inteiras, seja como produtos de digestão enzimática. A comparação dos resultados da espectrometria de massas com os bancos de dados de espectrometria de massas de proteínas permite a identificação de muitas das proteínas separadas pelo gel.

No entanto, existem limitações para a separação de proteína por 2D PAGE. Nem todas as proteínas são sensíveis ao 2D PAGE devido ao seu tamanho, carga, ou propriedades específicas. Além disso, mais de uma proteína pode migrar para a mesmo ponto caso seus pontos isoelétricos e massas moleculares sejam similares. Finalmente, o 2D PAGE tem limites inerentes de detecção que pode fazer com que algumas proteínas em concentração baixa não sejam detectadas.

Um melhoramento no que se refere ao 2D PAGE envolve a CLAE bidimensional com coluna microcapilar acoplada à espectrometria de massa (veja a Fig. 24.24). Nesta técnica chamada de MudPIT (sigla em inglês para tecnologia multidimensional de identificação de proteínas, desenvolvida por John Yates e colaboradores no Scripps Research Institute), emprega-se uma coluna microcapilar de CLAE preenchida inicialmente com uma resina de troca catiônica fortemente ácida e então com um material de fase reversa (hidrofóbico). Os dois materiais de preenchimento utilizados em sequência e com diferentes propriedades de resolução representam o aspecto bidimensional dessa técnica. Uma mistura de peptídeos é introduzida na coluna microcapilar e eluída com gradientes de solvente e pH ao longo de uma sequência de etapas automatizadas. À medida que os peptídeos separados são eluídos da coluna eles passam diretamente para um espectrômetro de massas. Os dados espectrométricos obtidos para cada proteína representam uma identidade que permite a confirmação da proteína por comparação com um banco de dados de espectrometria de massas de proteínas. A técnica de 2D HPLC acoplada à espectrometria de massas é inerentemente mais sensível e de aplicação mais geral do que o 2D PAGE. Um exemplo marcante da sua utilização é a identificação por Yates e colaboradores de aproximadamente 1500 proteínas do proteoma da *Saccharomyces cerevisiae* (levedura de panificação) em uma única análise integrada.

Além da identificação das proteínas, a determinação quantitativa das quantidades das várias proteínas que estão representadas é também importante na proteômica. Várias doenças ou condições ambientais experimentadas por uma célula podem influenciar a quan-

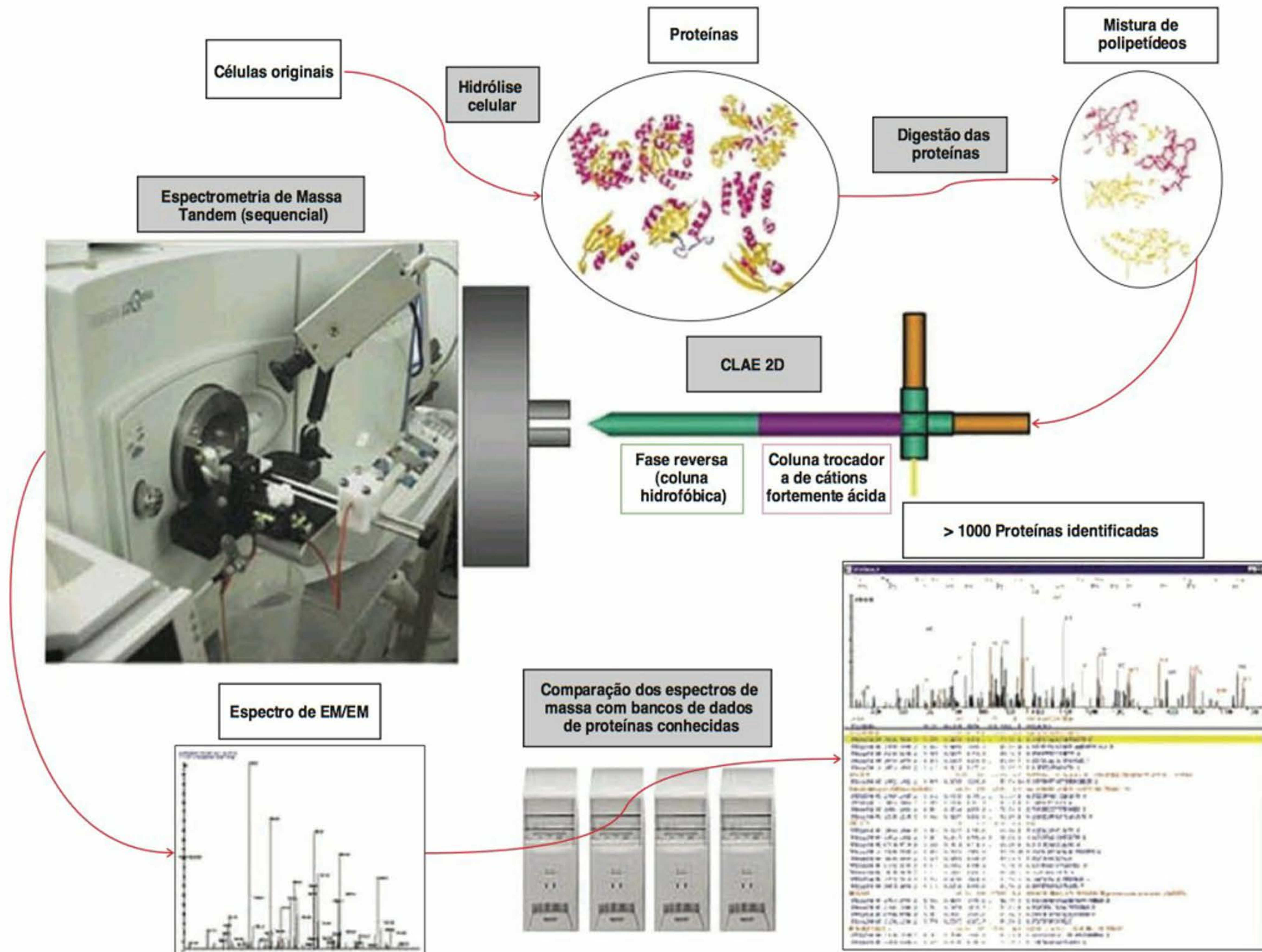
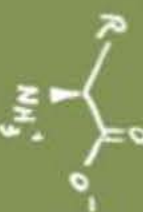


Figura 24.24 O processo altamente acoplado de tecnologia multidimensional de identificação de proteínas (MudPIT). (Reimpresso de *International Journal for Parasitology*, 4 de dezembro, 32(13), Carucci, D. J.; Yates, J. R. 3rd; Florens, L.; Exploring the Proteome of Plasmodium, pp. 1539–1542, Copyright 2002, com permissão da Elsevier.)



tidade de algumas proteínas que estão representadas. O rastreamento preciso dessas variações como uma função do estado da célula pode ser relevante para estudos de doenças e desenvolvimento de terapias. Uma técnica utilizando reagentes chamada de identificação de afinidade codificada por isótopos (ICAT, desenvolvida na Universidade de Washington) permite a análise quantitativa e a identificação de componentes em misturas complexas de proteínas. A análise por ICAT envolve a comparação por espectrometria de massa dos segmentos de proteína marcados isotopicamente e não marcados que foram isolados por cromatografia de afinidade e purificados por CLAE com coluna microcapilar.

Lado a lado com a identificação e a quantificação de proteínas permanece a necessidade de determinar as estruturas tridimensionais completas dessas proteínas. Embora milhares de proteínas estejam codificadas no genoma, apenas uma quantidade relativamente pequena delas foi estudada com profundidade em termos de estrutura detalhada e função. Assim, a determinação completa da estrutura continuará a ser crucial para o campo da proteômica. A cristalografia de raios X, a espectroscopia de RMN e espectrometria de massas são ferramentas-chave que serão aplicadas ainda mais vivamente à medida que se intensifica a busca para elucidar tantas estruturas quanto possíveis na proteômica.

Termos e Conceitos Fundamentais

Os principais termos e conceitos que estão realçados ao longo do capítulo impressos em negrito azul estão definidos no glossário (ao final de cada volume).

Problemas

ESTRUTURA E REATIVIDADE

24.17 **(a)** Que aminoácidos na Tabela 24.1 têm mais de um centro de quiralidade?

(b) Escreva as projeções de Fischer para os isômeros de cada um desses aminoácidos que têm a configuração L no carbono α.

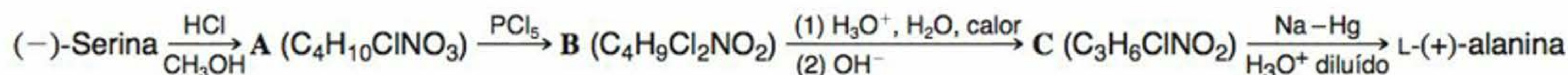
(c) Que tipos de isômeros você desenhou em cada caso?

24.18 **(a)** Que produto você espera obter a partir do tratamento da tirosina com excesso de água de bromo?

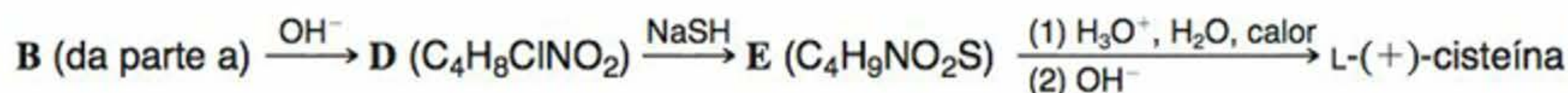
(b) Que produto você espera que seja formado na reação da fenilalanina com etanol na presença de cloreto de hidrogênio?

(c) Que produto você espera que seja formado na reação da alanina com cloreto de benzoíla em solução aquosa de base?

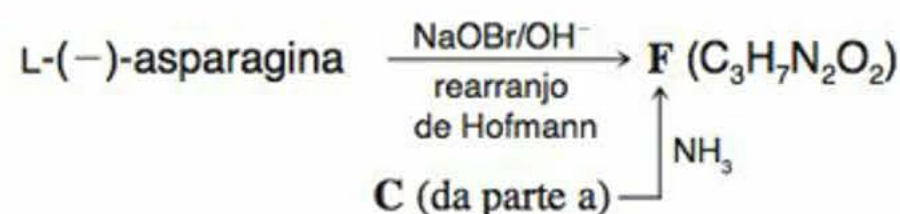
24.19 **(a)** Com base na seguinte sequência de reações, Emil Fischer foi capaz de mostrar que a (–)-serina e a L-(+)-alanina têm a mesma configuração. Escreva as projeções de Fischer para os intermediários **A—C**:



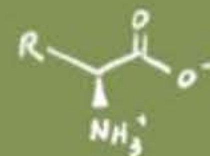
(b) A configuração da L-(+)-cisteína pode ser relacionada com aquela da L-(–)-serina através das seguintes reações. Escreva as projeções de Fischer para **D** e **E**:

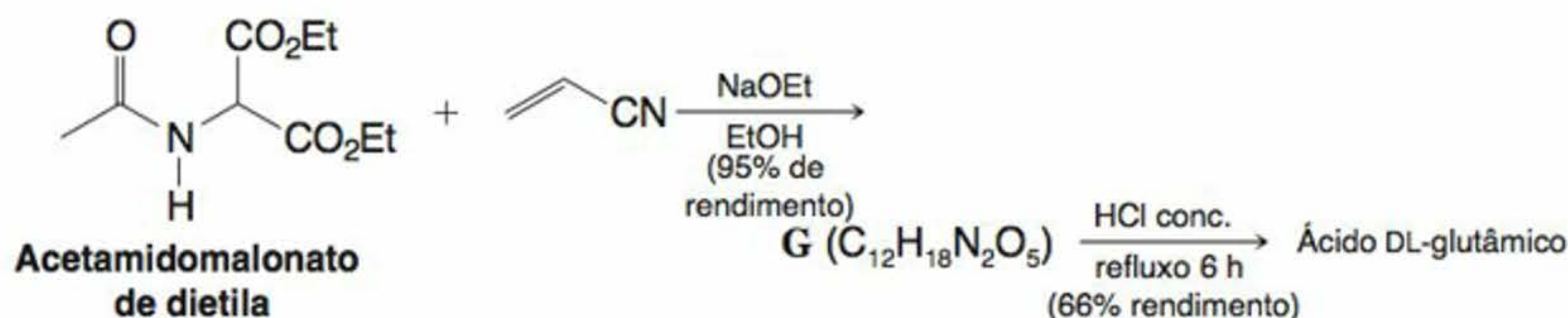


(c) A configuração da L-(–)-asparagina pode ser relacionada à configuração da L-(–)-serina da maneira a seguir. Qual é a estrutura de **F**?

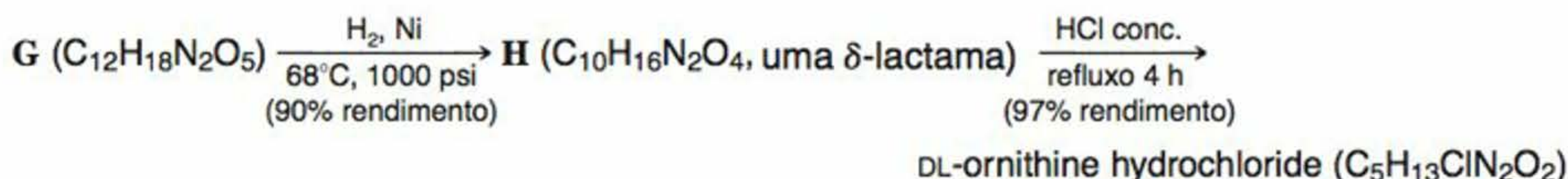


24.20 **(a)** O ácido DL-glutâmico pode ser sintetizado a partir do acetamidomalonato de dietila da seguinte maneira. Esboce as reações envolvidas.





(b) O composto **G** também é utilizado para preparar o aminoácido DL-ornitina através da rota seguinte. Esboce as reações envolvidas.



(A L-ornitina é um aminoácido de ocorrência natural, mas não aparece em proteínas. Em uma via metabólica a L-ornitina funciona como um precursor para a L-arginina.)

24.21 O ácido poliglutâmico sintético existe como uma hélice α em solução de pH 2–3. Quando o pH dessa solução é gradativamente aumentado através da adição de uma base, ocorre uma variação brutal na rotação ótica em pH 5. Essa variação foi associada ao desdobramento da hélice α e à formação de uma espiral aleatória. Qual a característica estrutural do ácido poliglutâmico e qual a mudança química que você pode sugerir como uma explicação para essa transformação?

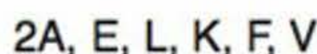
SEQUENCIAMENTO DE PEPTÍDEOS

24.22 A bradicinina é um nonapeptídeo liberado pelas globulinas do plasma sanguíneo em resposta a uma ferroada de vespa. É um agente provocador de dor muito potente. Seus aminoácidos constituintes são 2R, G, 2F, 3P, S. A utilização do 2,4-dinitrofluorobenzeno e da carboxipeptidase mostra que ambos os resíduos terminais correspondem à arginina. A hidrólise ácida parcial da bradicinina fornece os seguintes di- e tripeptídeos:



Qual é a sequência de aminoácidos da bradicinina?

24.23 A hidrólise completa de um heptapeptídeo mostrou que ele tem os seguintes aminoácidos constituintes:



Deduza a sequência de aminoácido deste heptapeptídeo a partir dos seguintes dados.

1. O tratamento do heptapeptídeo com 2,4-dinitrofluorobenzeno seguido de hidrólise incompleta forneceu, dentre outros produtos: valina marcada no grupo α-amino, lisina marcada no grupo ε-amino, e um dipeptídeo, DNP–VL (DNP = 2,4-dinitrofenila-).
2. A hidrólise do heptapeptídeo com carboxipeptidase forneceu uma concentração inicial elevada de alanina, seguido de um aumento da concentração de ácido glutâmico.
3. A hidrólise enzimática parcial do heptapeptídeo forneceu um dipeptídeo (**A**) e um tripeptídeo (**B**).
   - **a.** O tratamento de **A** com 2,4-dinitrofluorobenzeno seguido de hidrólise forneceu leucina marcada com DNP e lisina marcada apenas no grupo ε-amino.
   - **b.** A hidrólise completa de **B** forneceu fenilalanina, ácido glutâmico e alanina. Quando **B** reagiu com carboxipeptidase, a solução mostrou uma concentração inicial elevada de ácido glutâmico. O tratamento de **B** com 2,4-dinitrofluorobenzeno seguido de hidrólise produziu fenilalanina marcada.

Problemas de Desafio

24.24 Parte da evidência para a restrição de rotação em torno da ligação carbono–nitrogênio em uma ligação peptídica (veja a Seção 24.8A) vem de estudos de RMN de ^{1}H feitos com amidas simples. Por exemplo, à temperatura ambiente, o espectro de RMN de ^{1}H da *N,N*-dimetilformamida, $(CH_3)_2NCHO$, mostra um dupleto em δ 2,80 (3H), um dupleto em δ 2,95 (3H), e um multipleto em δ 8,05 (1H). Quando o espectro é determinado em um campo magnético mais fraco os dupletos foram deslocados de tal forma que a distância (em hertz) que separa um dupleto do outro é menor. Quando a temperatura na qual o espectro é determinado aumenta, os dupletos persistem até atingir a

temperatura de 111°C; então os dupletos coalescem tornando-se um sinal único. Explique em detalhes como essas observações são consistentes com a existência de uma barreira relativamente grande para a rotação em torno da ligação carbono–nitrogênio da DMF.

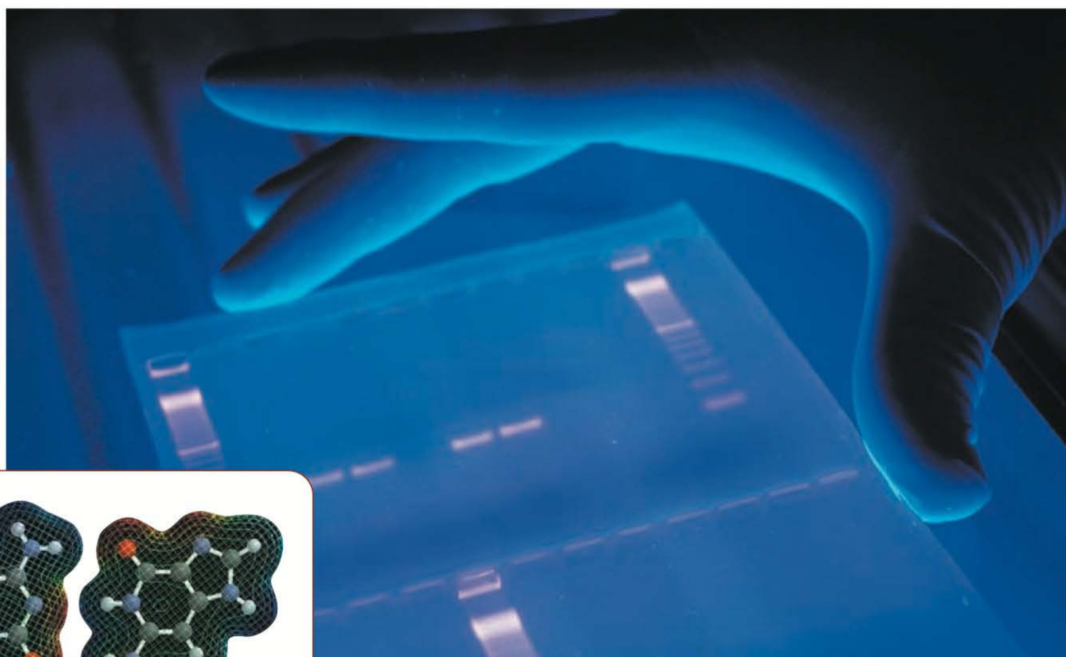
Problemas para Trabalho em Grupo

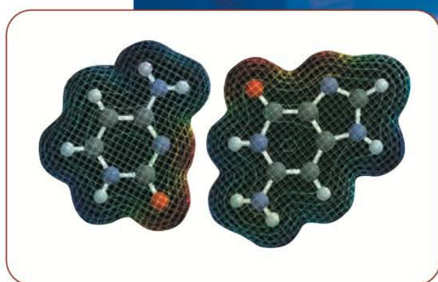
1. A enzima lisozima e o seu mecanismo são descritos na Seção 24.10. Utilizando a informação lá apresentada (e talvez juntamente com informações adicionais de um livro-texto de bioquímica), prepare notas para uma apresentação em sala de aula sobre o mecanismo da lisozima.

2. A quimotripsina é um membro da classe das enzimas serinoproteases. O seu mecanismo de ação está descrito na Seção 24.11. Utilizando as informações lá apresentadas (e talvez complementada por informações de um livro-texto de bioquímica), prepare notas para uma apresentação em sala de aula sobre o mecanismo da quimotripsina. Leve em consideração especialmente o papel da "tríade catalítica" em relação à catálise ácido–base e a tendência relativa de vários grupos em atuar como nucleófilos ou grupos de saída.

25

Ácidos Nucleicos e Síntese de Proteínas





Um par de bases citosina–guanina.

Há muito tempo a química é chamada de ciência central — ela está envolvida em todos os aspectos da vida. Muito do que aprendemos sobre química está relacionado a explicações sobre como as coisas funcionam, como as doenças podem ser tratadas em nível molecular e como os materiais que precisamos em nosso cotidiano podem ser aprimorados ou ainda como novos materiais podem ser criados. Entretanto — e certamente não é das menos importantes das muitas aplicações da química — há uma dimensão importante relativa ao trabalho ligado à justiça e aos direitos humanos globais. Como todos sabemos, em muitas partes do mundo existem situações em que as pessoas têm sido separadas dos parentes por conta de atrocidades de guerra. Alguns cientistas estão rastreando as conexões familiares deixadas após tais dolorosos eventos utilizando ferramentas modernas de química. Laboratórios como os da M.-C. King (Universidade de Washington) estão tentando ajudar as famílias no reconhecimento quando somente restos mortais de possíveis parentes são encontrados, e a reencontrar as pessoas nos casos em que as vítimas sobreviveram e elas ou suas famílias estão procurando laços familiares.

A chave para este trabalho é o DNA — a impressão digital química presente em todos os tecidos de cada indivíduo. Embora a estrutura geral do DNA seja a mesma de uma pessoa para outra, existem evidências de laços familiares na sequência detalhada do DNA de cada pessoa. Com a utilização de uma química relativamente simples — envolvendo corantes fluorescentes ou isótopos radioativos, enzimas, eletroforese em gel e um processo chamado de reação em cadeia da polimerase (RCP), que fez com que seu inventor recebesse o Prêmio Nobel de Química em 1993 (Seção 25.8) —, é hoje fácil sintetizar milhões de cópias de uma amostra de DNA e fazer o seu sequenciamento de forma rápida e conveniente. A aplicação dessas ferramentas para a comparação de amostras de DNA de vítimas e parentes fornece a esperança de que, pelo menos em alguns casos, a lacuna entre os membros da família deixe de existir.

25.1 *Introdução*

O **ácido desoxirribonucleico (DNA)** e o **ácido ribonucleico (RNA)** são moléculas que contêm as informações genéticas nas células. O DNA é o arquivo molecular contendo as instruções para a síntese de proteínas. As moléculas de RNA transcrevem e traduzem as informações do DNA para a mecânica de síntese de proteínas. O armazenamento da informação genética, a sua passagem de geração para geração e a utilização da informação genética para criar as partes funcionais da célula dependem das estruturas do DNA e do RNA. Por essas razões, nossa atenção estará centrada nas estruturas e nas propriedades destes **ácidos nucleicos** e de seus componentes, nucleotídeos e nucleosídeos.

O DNA é um polímero biológico composto por duas fitas moleculares unidas através de ligações de hidrogênio. A sua estrutura como um todo corresponde a uma escada torcida com uma espinha dorsal de unidades alternadas de açúcar e de fosfato, e os degraus são formados por pares de bases de aminas heterocíclicas unidas por ligações de hidrogênio (Fig. 25.1). As moléculas de DNA são polímeros muito longos. Se o DNA de uma única célula humana fosse extraído e esticado de ponta a ponta, ele teria aproximadamente um metro de comprimento. Entretanto, para inserir o DNA dentro da região microscópica de um núcleo de uma célula, ele é enrolado inúmeras vezes e agrupado nos 23 pares de cromossomos com os quais estamos familiarizados a partir das fotografias de microscopia eletrônica.

Quatro tipos de bases heterocíclicas estão envolvidas nos degraus da escada do DNA, e é a sequência dessas bases que contém a informação para a síntese de proteínas. O DNA humano consiste em aproximadamente 3 bilhões de pares de bases. Em um esforço que se tornou um marco na história da ciência, um esboço do trabalho da sequência dos 3 bilhões

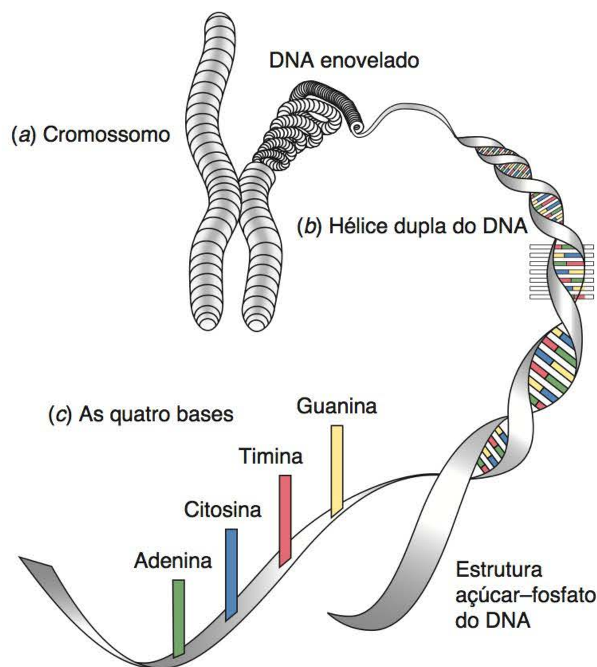
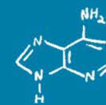


Figura 25.1 Os fundamentos da genética. Cada célula no corpo humano (exceto as células dos glóbulos vermelhos) contém 23 pares de cromossomos. Os cromossomos são herdados: o pai e a mãe contribuem com um cromossomo por par para seus filhos. (*a*) Cada cromossomo é constituído de um filamento de DNA firmemente enrolado. Quando desenrolado, a estrutura do DNA revela (*b*) a familiar forma de hélice dupla torcida. Se desenharmos o DNA como uma escada torcida, as laterais, constituídas de moléculas de açúcar e fosfato, são unidas por (*c*) degraus constituídos de bases — aminas heterocíclicas. O DNA tem quatro, e apenas quatro, bases — adenina (A), timina (T), guanina (G) e citosina (C) — que formam pares interligados. A ordem das bases ao longo do comprimento da escada é chamada de sequência do DNA. No interior da sequência global estão os genes, os quais codificam a estrutura das proteínas. (*Science and Technology Review*, Novembro de 1996, "The Human Genome Project", http://www.llnl.gov/str/Ashworth.html. Quando estas informações ou uma reprodução delas forem utilizadas, créditos devem ser dados à Linda Ashworth, à Universidade da Califórnia, ao Laboratório Nacional de Lawrence Livermore e ao Departamento de Energia dos Estados Unidos, que patrocinaram o trabalho.)



de pares de base no genoma humano foi anunciado no ano 2000. Uma versão final foi anunciada em 2003, por ocasião do 50.° aniversário da determinação da estrutura do DNA por Watson e Crick.

- Cada seção do DNA que codifica uma determinada proteína é denominada **gene**.
- O conjunto de todas as informações genéticas codificadas pelo DNA em um organismo é o seu **genoma**.

Existem aproximadamente 30.000–35.000 genes no genoma humano. O conjunto de todas as proteínas codificadas no genoma de um organismo e manifestadas a qualquer momento corresponde ao seu **proteoma** (Seção 24.14). Alguns cientistas estimam que possam existir até um milhão de proteínas diferentes nas células de nossos vários tecidos — um número muito maior do que o número de genes no genoma devido à união de genes durante a manifestação das proteínas e à modificação de proteína pós-translacional.

Há uma grande esperança de que, uma vez sequenciado o genoma humano, seu conhecimento ampliará a identificação dos genes relacionados às várias doenças (Fig. 25.2), e o estudo desses genes e das proteínas codificadas por eles produzirá inúmeros benefícios para a saúde e a longevidade humanas. A determinação da estrutura de todas as proteínas codificadas no genoma, o aprendizado de suas funções e a criação de terapêuticas moleculares baseadas na rápida expansão dessa base de conhecimento são alguns dos desafios fundamentais das pesquisas que se colocam para o futuro.

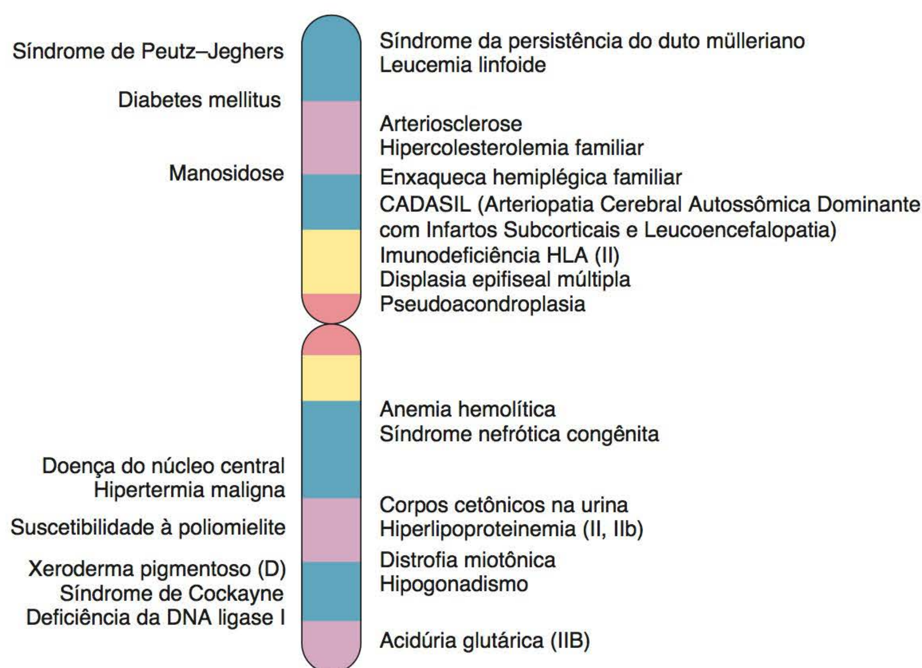


Figura 25.2 Uma representação esquemática da localização dos genes para doenças no cromossomo 19. (Do portal do Departamento de Energia, Joint Genome Institute (http://www.jgi.doe.gov/whoweare/llnl_jgi_decoding.htm#top). Créditos à Universidade da Califórnia, ao Laboratório Nacional Lawrence Livermore e ao Departamento de Energia dos Estados Unidos, que patrocinaram o trabalho.)

Vamos começar com um estudo das estruturas dos ácidos nucleicos. Cada uma de suas unidades monoméricas contém uma base (amina cíclica), um grupo carboidrato e um éster fosfato.

25.2 *Nucleotídeos e Nucleosídeos*

A degradação branda dos ácidos nucleicos produz unidades monoméricas chamadas de **nucleotídeos**. Uma fórmula geral para um nucleotídeo e a estrutura específica de um deles, chamado de ácido adenílico, são mostradas na Fig. 25.3.

A hidrólise completa de um nucleotídeo fornece:

1. Uma base heterocíclica pertencente à família purina ou pirimidina.

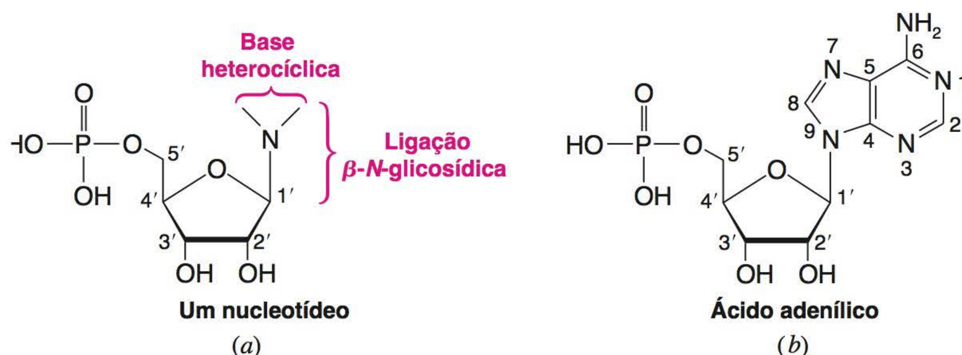
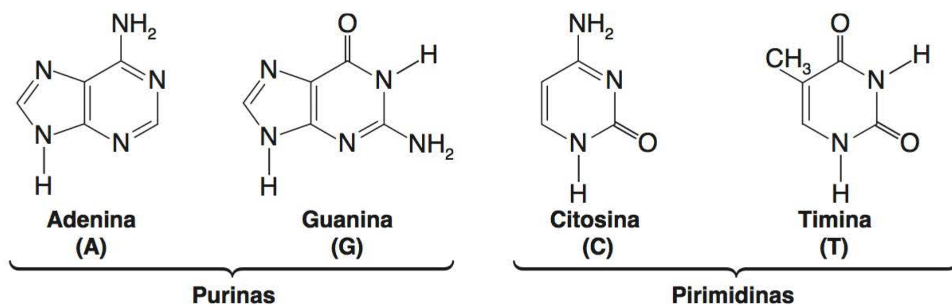


Figura 25.3 (*a*) Estrutura geral de um nucleotídeo obtido a partir do RNA. A base heterocíclica é uma purina ou pirimidina. *Nos nucleotídeos obtidos do DNA, o açúcar componente é a 2′-desoxi-D-ribose; isto é, o —OH na posição 2′ é substituído por —H.* O grupo fosfato do nucleotídeo é mostrado ligado ao carbono 5′; ele também pode se ligar ao carbono 3′. No DNA e no RNA uma ligação fosfodiéster une o carbono 5′ de um nucleotídeo ao carbono 3′ de outro. A base heterocíclica está sempre ligada através de uma união *β*-*N*-glicosídica no carbono 1′. (*b*) Ácido adenílico, um nucleotídeo típico.

2. Um monossacarídeo de cinco átomos de carbonos que pode ser tanto a D-ribose como a 2′-desoxi-D-ribose.
3. Um íon fosfato.

A parte central do nucleotídeo é o monossacarídeo, e está sempre presente como um anel de cinco membros, ou seja, como um furanosídeo. A base heterocíclica de um nucleotídeo é ligada através de uma ligação *N*-glicosídica no carbono 1′ da unidade ribose ou desoxirribose, e essa ligação é sempre *β*. O grupo fosfato de um nucleotídeo está presente na forma de um éster fosfato e pode estar ligado ao carbono 5′ ou ao carbono 3′. (Nos nucleotídeos, os átomos de carbono da parte monossacarídica são assinalados com números marcados com prime: 1′, 2′, 3′ etc.)

A remoção do grupo fosfato de um nucleotídeo o converte em um composto conhecido como um **nucleosídeo** (Seção 22.15A). Todos os nucleosídeos que podem ser obtidos a partir do DNA contêm a 2′-desoxi-D-ribose como seu açúcar componente e uma das quatro bases heterocíclicas: adenina, guanina, citosina ou timina:



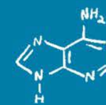
Os nucleosídeos obtidos a partir do RNA contêm a D-ribose como seu açúcar componente e a adenina, guanina, citosina ou uracila como sua base heterocíclica.

A uracila substitui a timina no nucleosídio (ou nucleotídeo) de RNA. (Alguns nucleosídios obtidos de formas especializadas de RNA podem também conter outras purinas e pirimidinas similares.)



Uracila (uma pirimidina)

As bases heterocíclicas obtidas a partir dos nucleosídeos podem existir em mais de uma forma tautomérica. As formas que mostramos são as formas predominantes que as bases assumem quando elas estão presentes nos ácidos nucleicos.



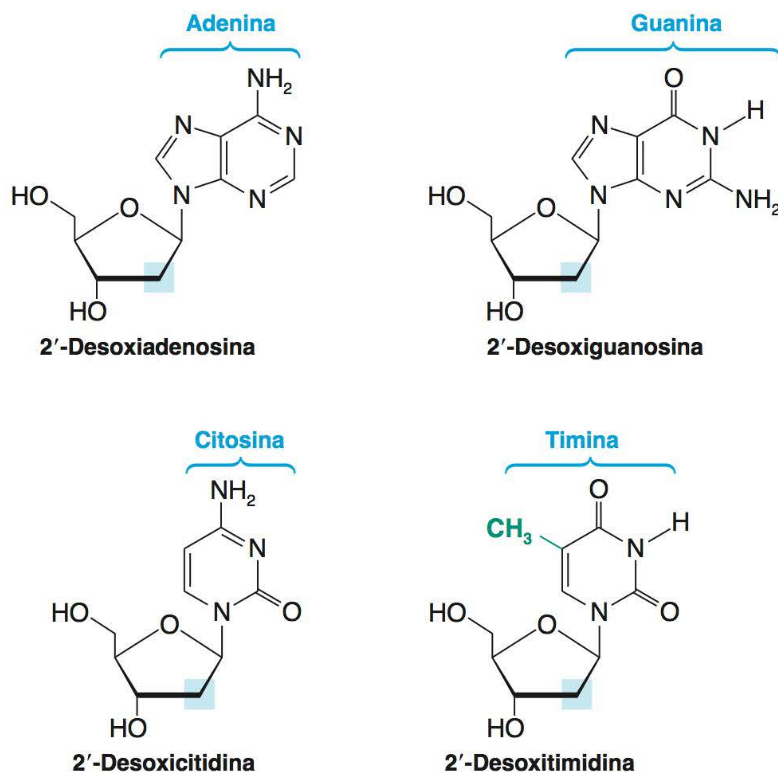


Figura 25.4 Nucleosídeos que podem ser obtidos a partir do DNA. O DNA contém o açúcar 2′-desoxi-D-ribose quando a posição assinalada no quadrado azul é preenchida por um átomo de hidrogênio. O RNA (veja a Fig. 25.5) tem grupos hidroxila naquela posição. O RNA tem um hidrogênio que substitui o grupo metila na timina, correspondendo à base uracila (e o nucleosídeo uridina).

Os nomes e as estruturas dos nucleosídeos encontrados no DNA são mostrados na Fig. 25.4; aqueles encontrados no RNA são apresentados na Fig. 25.5.

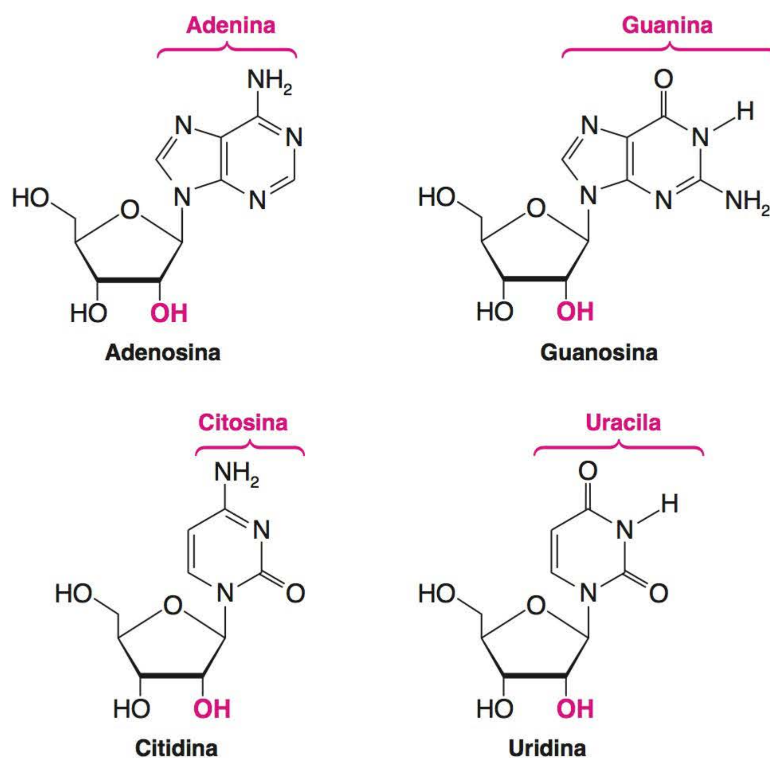


Figura 25.5 Nucleosídeos que podem ser obtidos do RNA. O DNA (veja a Fig. 25.4) tem átomos de hidrogênio nas posições dos grupos hidroxila assinaladas em vermelho na ribose (a unidade do DNA é a 2′-desoxi-D-ribose).

Problema de Revisão 25.1 Escreva as estruturas de outras formas tautoméricas da adenina, da guanina, da citosina, da timina e da uracila.

Problema de Revisão 25.2 Os nucleosídeos mostrados nas Figs. 25.4 e 25.5 são estáveis em solução aquosa de base diluída. Entretanto, em solução aquosa de ácido diluído, eles sofrem hidrólise rápida produzindo um açúcar (desoxirribose ou ribose) e uma base heterocíclica.

(a) Que característica estrutural do nucleosídeo explica esse comportamento?
(b) Proponha um mecanismo razoável para a hidrólise.

Os nucleosídeos são denominados de várias maneiras. Por exemplo, o ácido adenílico (Fig. 25.3) é normalmente chamado de AMP, referente à abreviatura em inglês de monofosfato de adenosina. A posição do grupo fosfato é algumas vezes explicitada através do emprego dos nomes 5′-monofosfato de adenosina ou ácido 5′-adenílico. O ácido uridílico é geralmente chamado de UMP, abreviatura em inglês correspondente a monofosfato de uridina, embora ele também possa ser chamado de 5′-monofosfato de uridina ou ácido 5′-uridílico. Se um nucleotídeo está presente como difosfato ou trifosfato, os nomes são ajustados apropriadamente, tal como ADP para difosfato de adenosina ou GTP para trifosfato de guanosina.

Os nucleosídeos e os nucleotídeos são encontrados em outros locais além de figurarem como parte das estruturas do DNA e do RNA. Vimos, por exemplo, que as unidades de adenosina são parte das estruturas de duas coenzimas importantes, NADH e coenzima A. O 5′-trifosfato de adenosina é, obviamente, a importante fonte de energia, ATP, (Seção 22.1B). O composto chamado de ácido 3′,5′-adenílico cíclico (ou AMP cíclico) (Fig. 25.6) é um importante regulador da atividade hormonal. As células sintetizam esse composto a partir do ATP através da ação de uma enzima, a *adenilato ciclase.* No laboratório, o ácido 3′,5′-adenílico cíclico pode ser preparado através da desidratação do ácido 5′-adenílico na presença de diciclo-hexilcarbodiimida.

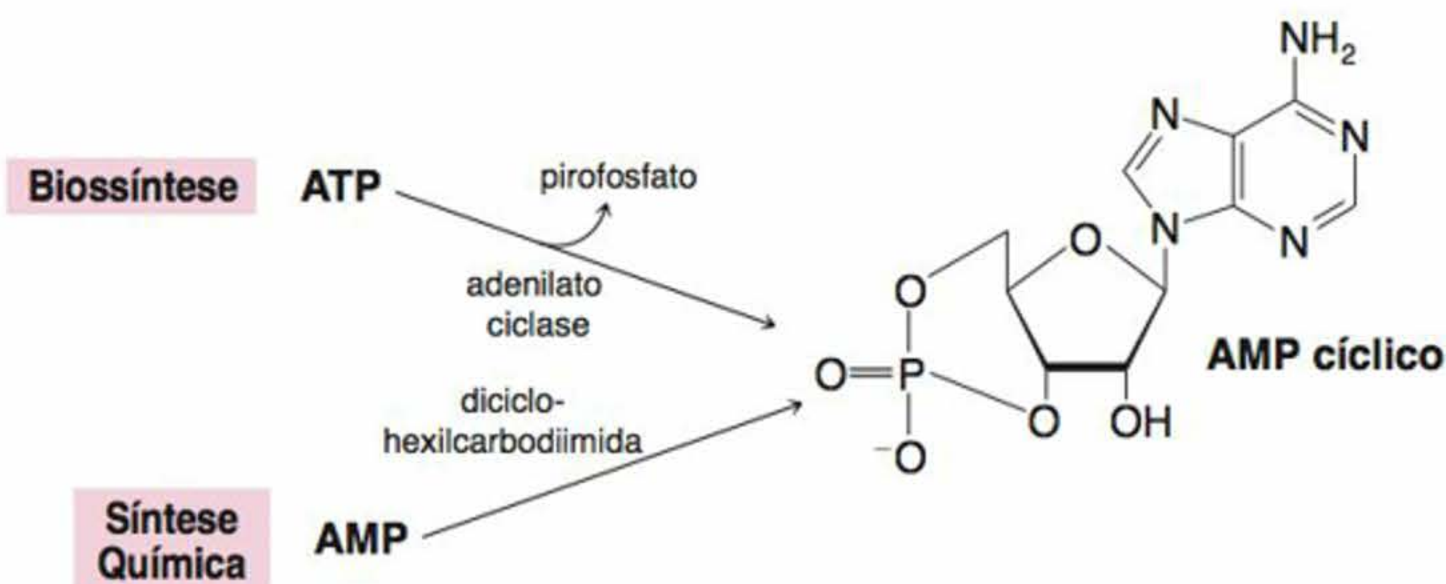


Figura 25.6 O ácido 3′,5′-adenílico cíclico (AMP cíclico), sua biossíntese e sua síntese em laboratório.

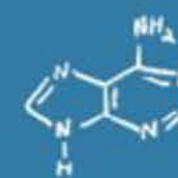
Problema Resolvido 25.1

Quando o ácido 3′,5′-adenílico é tratado com solução aquosa de hidróxido de sódio, o produto principal obtido é o ácido 3′-adenílico (3′-fosfato de adenosina) em vez do ácido 5′-adenílico. Sugira um mecanismo que explique o curso dessa reação.

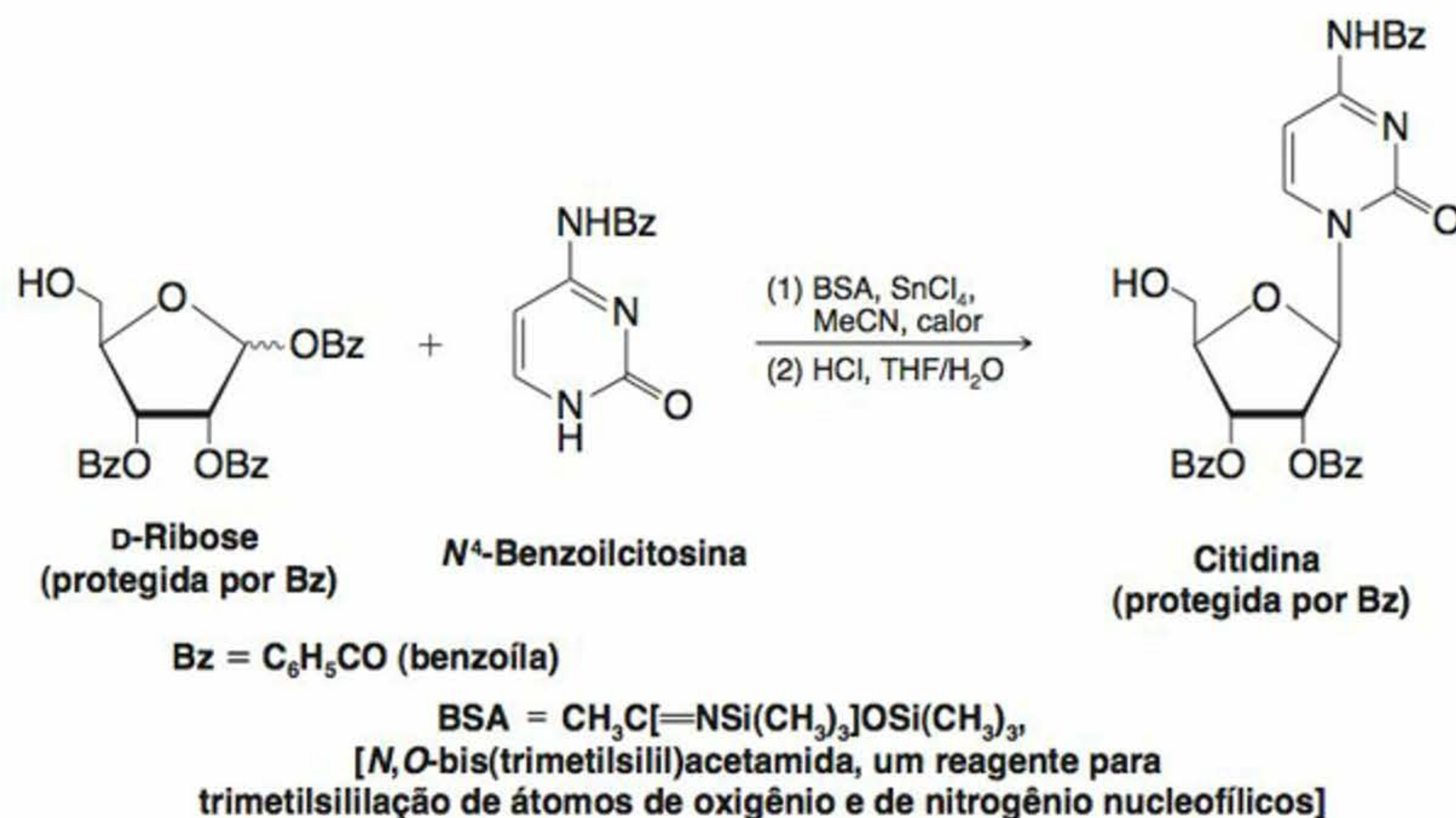
ESTRATÉGIA E RESPOSTA Parece que a reação ocorre através de um mecanismo S_N2. O ataque ocorrerá preferencialmente no carbono primário 5′ e não no carbono secundário 3′ devido às diferenças de impedimento estérico.

25.3 *Síntese em Laboratório de Nucleosídeos e Nucleotídeos*

Foi desenvolvida toda uma variedade de métodos para a síntese química de nucleosídeos a partir dos açúcares e bases constituintes ou de seus precursores. A síntese vista a seguir é um exemplo da *nucleosidação de silyl–Hilbert–Johnson*, onde um açúcar protegido por grupos



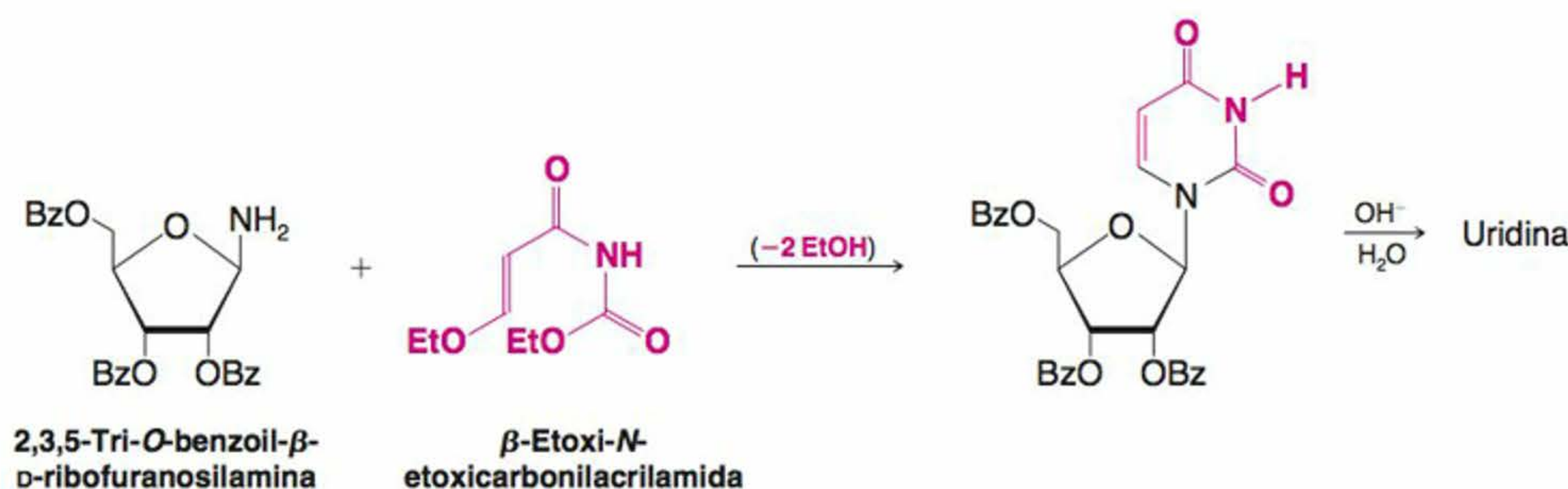
benzoíla (D-ribose) reage na presença de cloreto de estanho(IV) com uma base protegida de *N*-benzoíla (citidina) que é posteriormente protegida *in situ* por sililação.* Os grupos protetores trimetilsilila para a base são introduzidos utilizando-se *N*,*O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA), e eles são removidos com solução aquosa ácida na segunda etapa. O resultado é uma forma protegida do nucleosídeo citosina, a partir da qual os grupos benzoíla podem ser removidos com facilidade utilizando-se uma base:



Bz = C_6H_5CO (benzoíla)

BSA = $CH_3C[{=}NSi(CH_3)_3]OSi(CH_3)_3$, [*N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida, um reagente para trimetilsililação de átomos de oxigênio e de nitrogênio nucleofílicos]

Outra técnica envolve a formação da base heterocíclica em um derivado de ribosilamina protegido:

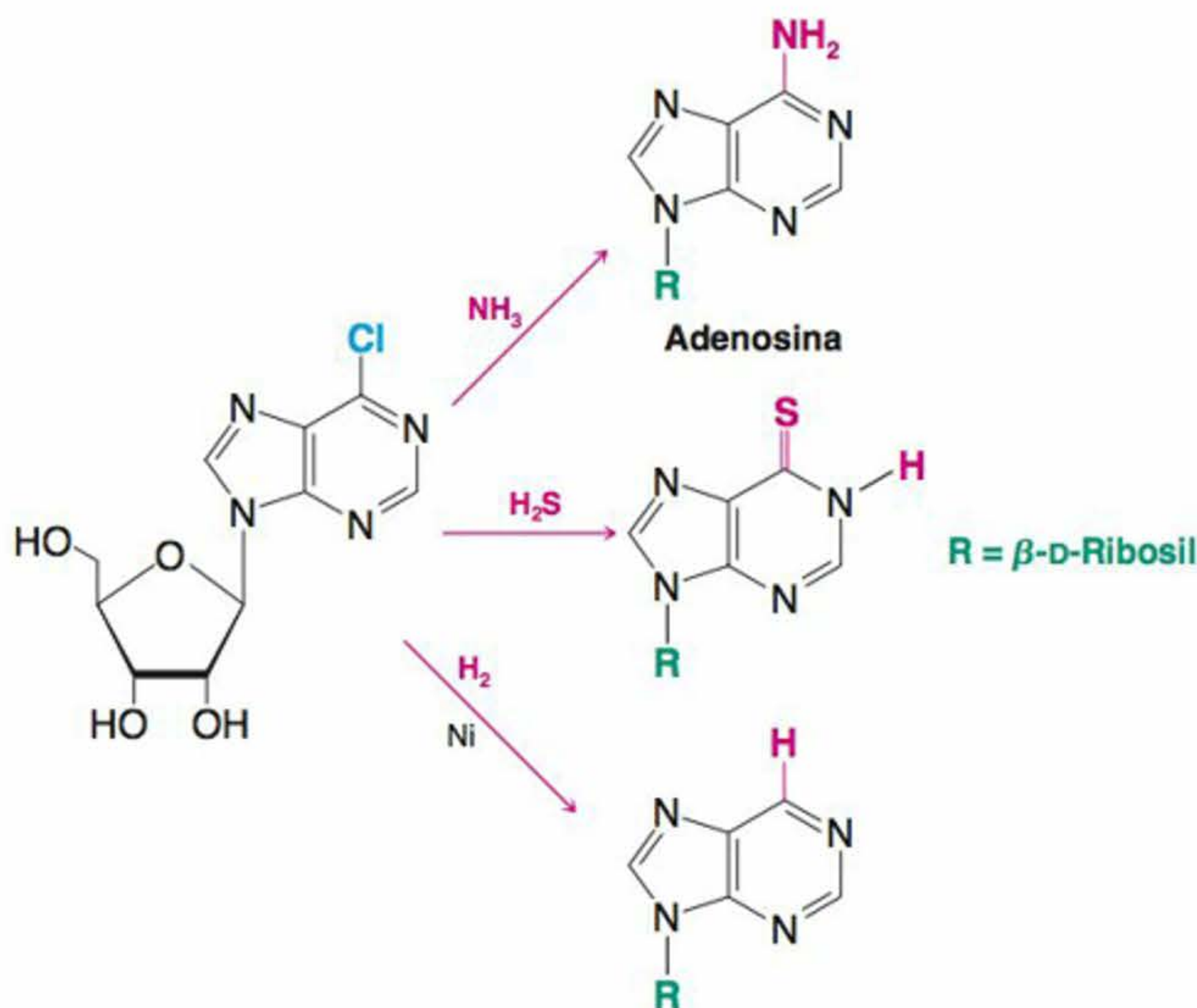


Problema de Revisão 25.3

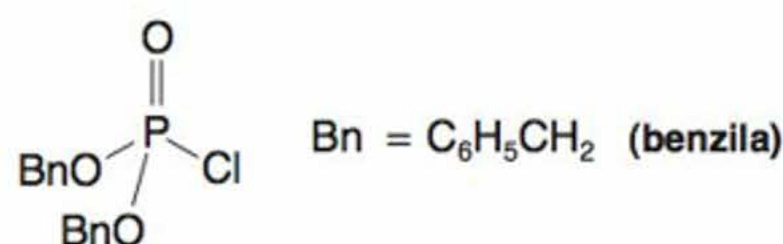
Proponha um mecanismo para a reação de condensação na primeira etapa da síntese da uridina que acabamos de ver, com base em reações que você viu anteriormente.

Uma terceira técnica envolve a síntese de um nucleosídeo com um substituinte no anel heterocíclico que pode ser trocado com outros grupos. Esse método vem sendo extensivamente utilizado para sintetizar nucleosídeos incomuns que não necessariamente existem na natureza. O exemplo a seguir faz uso de um derivado da 6-cloropurina obtido a partir do cloreto de ribofuranosila apropriado e da cloromercuriopurina:

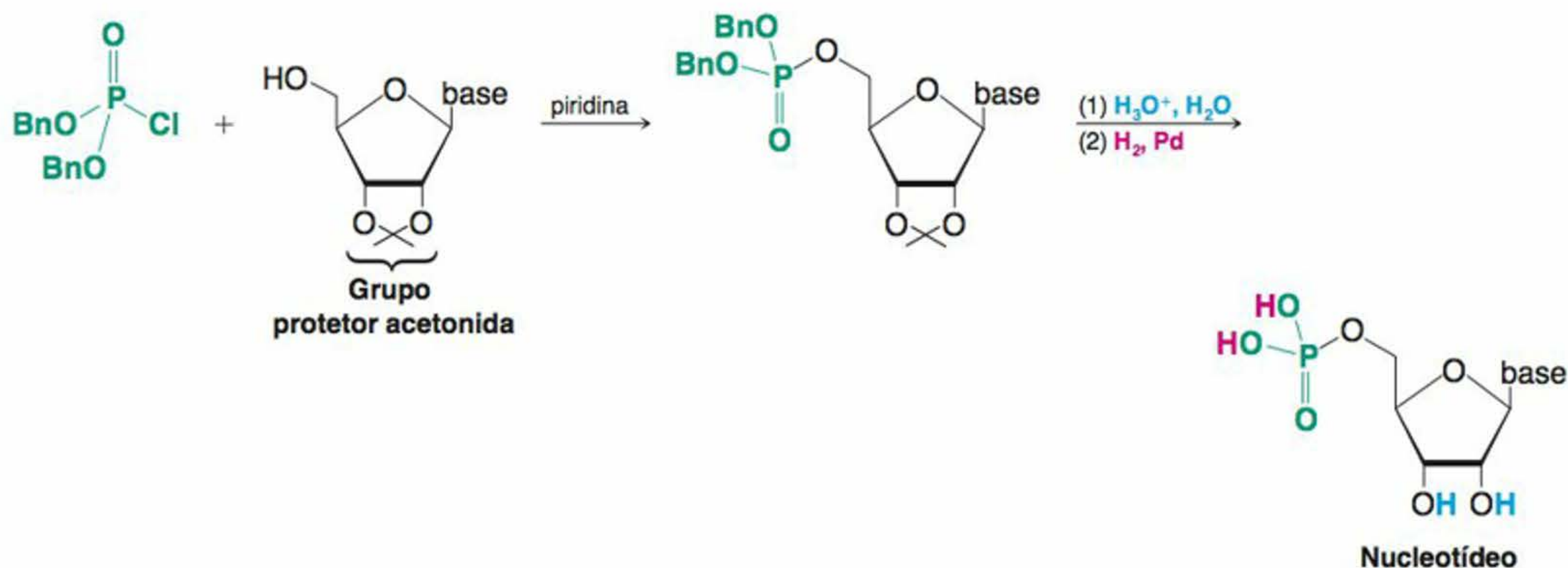
*Essas condições foram aplicadas utilizando-se a L-ribose em uma síntese do enantiômero não natural de RNA (Pitsch, S. an efficient synthesis of enantiomeric ribonucleic acids from D-glucose. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2286–2314). A citidina enantiomérica protegida foi produzida com 94% de rendimento pela reação mostrada anteriormente. Após ajustar os grupos protetores, os métodos de síntese em fase sólida de oligonucleotídeos (Seção 25.7) foram utilizados com esse composto e outros três nucleotídeos monômeros (também derivados da L-ribose) para a preparação do enantiômero não natural de RNA. Veja também Vorbrüggen, H.; Ruh-Pohlenz, C., *Handbook of Nucleoside Synthesis;* Wiley: Hoboken, NJ, 2001.



Inúmeros agentes fosforilantes têm sido utilizados para converter nucleosídeos em nucleotídeos. Um dos mais úteis é o fosfocloridrato de dibenzila:



A fosforilação específica do 5′-OH pode ser atingida se os grupos 2′- e 3′-OH do nucleosídeo forem protegidos por um grupo acetonida (veja a seguir):



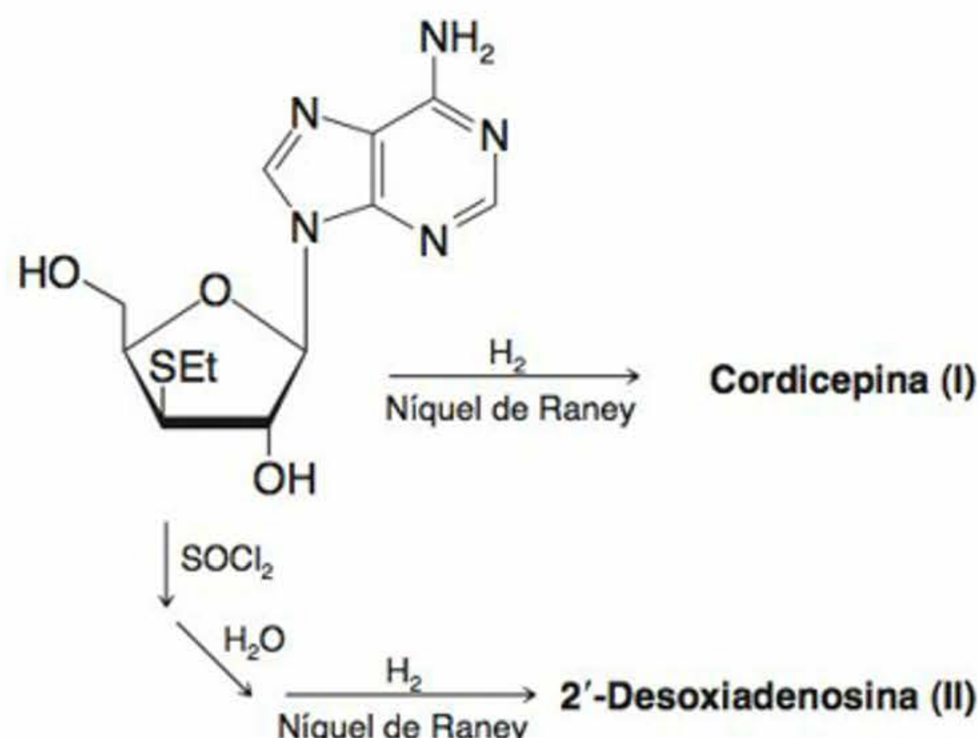
A hidrólise branda catalisada por ácido remove o grupo acetonida, e a hidrogenólise quebra as ligações do fosfato de benzila.

Problema de Revisão 25.4

(a) Que tipo de ligação está envolvido no grupo acetonida do nucleosídeo protegido, e por que ele é suscetível à hidrólise branda catalisada por ácido? **(b)** Como poderia ser inserido um grupo protetor desse tipo?

Problema de Revisão 25.5

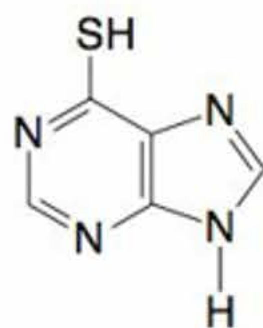
O seguinte esquema reacional se refere à síntese da cordicepina (um nucleosídeo antibiótico), e à primeira síntese da 2′-desoxiadenosina (relatada em 1958 por C. D. Anderson, L. Goodman e B. R. Baker, do Instituto de Pesquisas de Stanford):



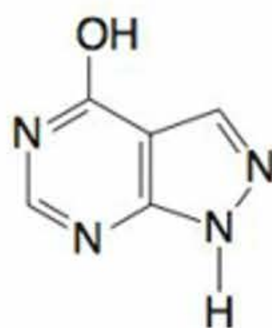
(a) Qual é a estrutura da cordicepina? (**I** e **II** são isômeros.)
(b) Proponha um mecanismo que explique a formação de **II**.

25.3A Aplicações Médicas

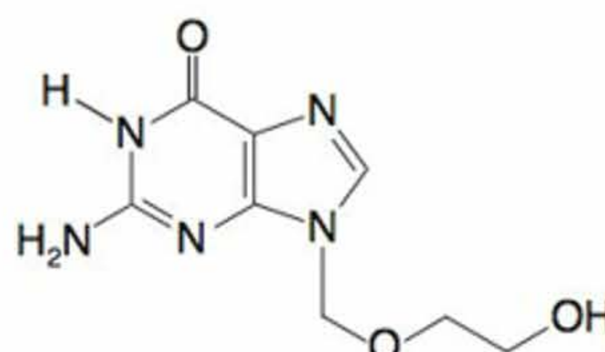
No início dos anos 1950, Gertrude Elion e George Hitchings (do Wellcome Research Laboratories) descobriram que a 6-mercaptopurina tinha propriedades antitumorais e antileucêmicas. Essa descoberta levou ao desenvolvimento de outros derivados da purina e compostos relacionados, incluindo nucleosídeos, de considerável importância médica. Seguem-se três exemplos:



6-Mercaptopurina



Alopurinol



Aciclovir



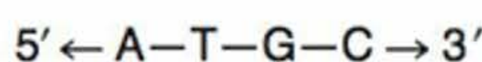
Elion e Hitchings dividiram o Prêmio Nobel de fisiologia e medicina de 1988 pelo seu trabalho de desenvolvimento de agentes quimioterápicos derivados de purinas.

A 6-mercaptopurina é utilizada em combinação com outros agentes quimioterápicos para tratar leucemia aguda em crianças, e quase 80% das crianças tratadas atualmente são curadas. O alopurinol, outro derivado da purina, é uma terapia-padrão para o tratamento da gota. O aciclovir, um nucleosídeo que tem dois átomos de carbono a menos no seu anel de ribose, é altamente eficiente no tratamento de doenças provocadas por determinados vírus de herpes, incluindo o *herpes simplex* do tipo 1 (herpes bucal), do tipo 2 (herpes genital) e herpes-zoster (cobreiro).

25.4 Ácido Desoxirribonucleico: DNA

25.4A Estrutura Primária

Os nucleotídeos apresentam a mesma relação com um ácido nucleico que os aminoácidos têm com uma proteína; eles são as suas unidades monoméricas. As ligações nas proteínas são feitas por grupos amida; nos ácidos nucleicos os responsáveis são os grupos éster fosfato. Os ésteres fosfatos ligam o carbono 3′ de uma ribose (ou desoxirribose) a um carbono 5′ de outra. Isso torna o ácido nucleico uma cadeia não ramificada longa com uma "espinha dorsal" de unidades de açúcar e fosfato com bases heterocíclicas posicionadas na cadeia em intervalos regulares (Fig. 25.7). Indicaríamos a direção das bases na Fig. 25.7 da seguinte maneira:



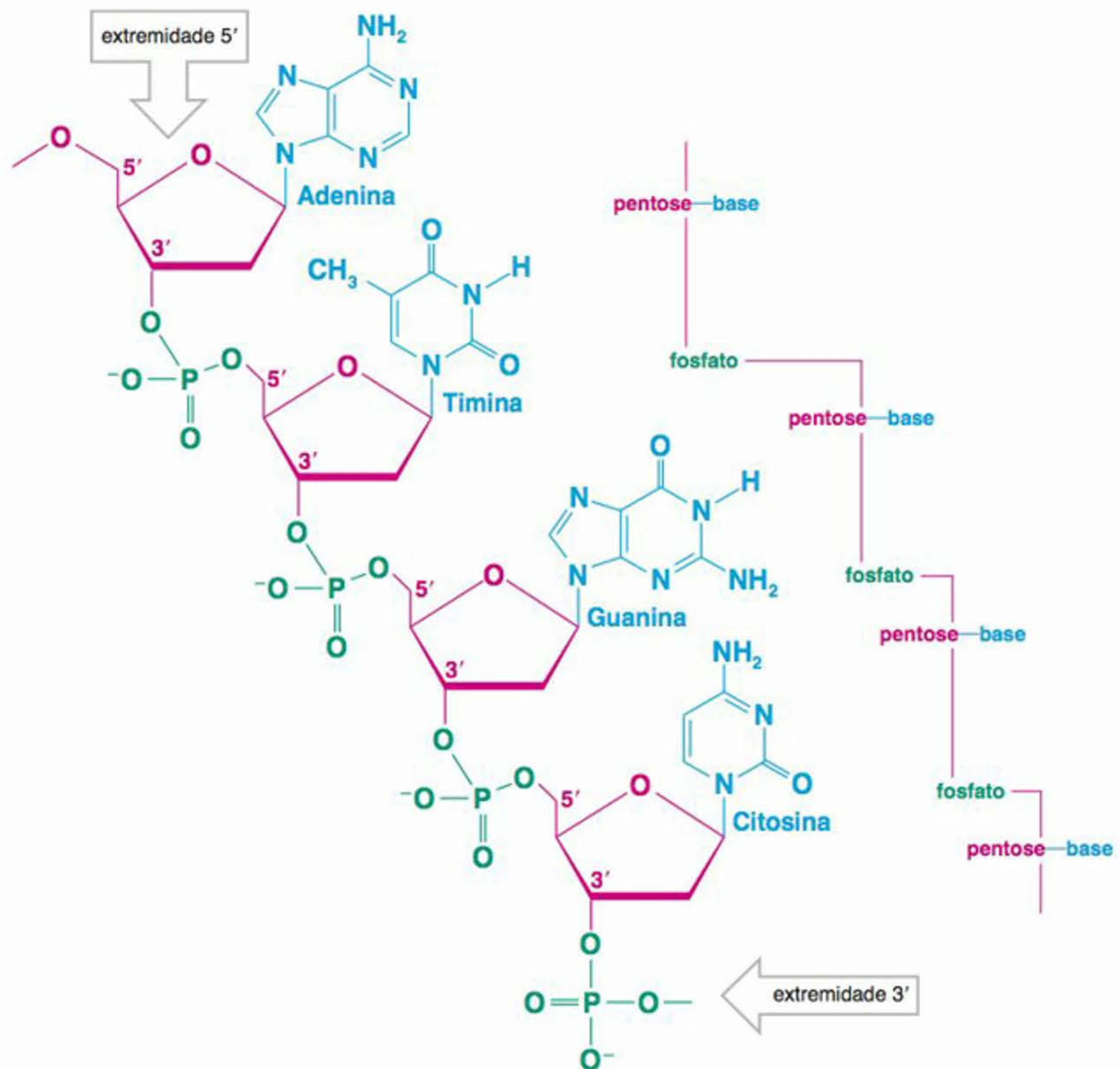


Figura 25.7 Um segmento de uma cadeia de DNA mostrando como os grupos éster fosfato unem os grupos OH dos carbonos 3′- e 5′- das unidades de desoxirribose. O RNA tem uma estrutura similar com duas exceções: um grupo hidroxila substitui um átomo de hidrogênio na posição 2′ de cada unidade de ribose e a uracila substitui a timina.

Como veremos, é a **sequência de bases** ao longo da cadeia do DNA que contém a informação genética codificada. A sequência de bases pode ser determinada utilizando métodos enzimáticos e cromatografia (Seção 25.6).

25.4B Estrutura Secundária



*"Não posso deixar de pensar se algum dia um cientista entusiasmado irá batizar suas gêmeas recém-nascidas de Adenina e Timina." F. H. C. Crick**

Foi a proposta hoje clássica de James Watson e Francis Crick (feita em 1953 e verificada logo depois através da análise por raios X realizada por Maurice Wilkins) que forneceu um modelo para a estrutura secundária do DNA. Este trabalho rendeu a Crick, Watson e Wilkins o Prêmio Nobel de fisiologia e medicina em 1962. Muitos acreditam que Rosalind Franklin, cujos dados de raios X foram também cruciais para elucidar a estrutura do DNA, deveria ter compartilhado o Prêmio Nobel. Entretanto, sua morte por câncer em 1958 impediu isso. A estrutura secundária do DNA é especialmente importante porque ela nos permite entender como a informação genética é preservada, como ela pode ser transmitida durante o processo de divisão celular, e como ela pode ser transcrita para fornecer um modelo de síntese de proteína.

Uma observação anterior (feita no final dos anos 1940) de Erwin Chargaff foi de importância primordial para a proposta de Watson e Crick. De acordo com ela, determinadas

*Obtido de Crick, F. H. C., The structure of the hereditary material. *Sci. Am.* **1954**, *191*(10), 20, 54–61.

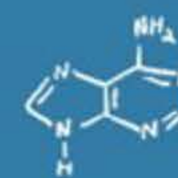


TABELA 25.1 Composição do DNA de Várias Espécies

Espécies	Proporções das Bases (% mol)							
	G	A	C	T	(G + A)/(C + T)	(A + T)/(G + C)	A/T	G/C
Sarcina lutea	37,1	13,4	37,1	12,4	1,02	0,35	1,08	1,00
Escherichia coli K12	24,9	26,0	25,2	23,9	1,08	1,00	1,09	0,99
Gérmen de trigo	22,7	27,3	22,8 [a]	27,1	1,00	1,19	1,01	1,00
Timo bovino	21,5	28,2	22,5[a]	27,8	0,96	1,27	1,01	0,96
Estafilococcus aureus	21,0	30,8	19,0	29,2	1,11	1,50	1,05	1,11
Timo humano	19,9	30,9	19,8	29,4	1,01	1,52	1,05	1,01
Fígado humano	19,5	30,3	19,9	30,3	0,98	1,54	1,00	0,98

[a]Citosina + metilcitosina.
Fonte: Smith, E. L.; Hill, R.L.; Lehman, I. R.; Lefkowitz, R. J.; Handler, P. e White, A. *Principles of Biochemistry: General Aspects*, 7th ed., McGraw-Hill: New York, 1983; p. 132. Copyright © 1983, McGraw-Hill, Inc. Reproduzido com permissão de McGraw-Hill Companies.

regularidades podem ser vistas nas porcentagens de bases heterocíclicas obtidas do DNA de uma variedade de espécies. A Tabela 25.1 apresenta resultados que são típicos daqueles que podem ser obtidos.

Chargaff salientou que para todas as espécies examinadas:

1. A porcentagem molar de purinas é aproximadamente igual à de pirimidinas, isto é, (%G + %A)/(%C + %T) ≅ 1.
2. A porcentagem molar de adenina é aproximadamente igual àquela de timina (ou seja, %A/%T ≅ 1), e a porcentagem molar de guanina é aproximadamente igual à de citosina (isto é, %G/%C ≅ 1).

Chargaff também observou que a razão que varia de espécie para espécie é (%A + %T)/(%G + %C). Além disso, ele observou que enquanto essa razão é característica do DNA de uma determinada espécie, ela é a mesma para o DNA obtido de diferentes tecidos do mesmo animal e ela não varia significativamente com a idade ou as condições de crescimento de organismos individuais da mesma espécie.

Watson e Crick tinham também dados de raios X que lhes forneceram os comprimentos e os ângulos de ligação dos anéis de purina e de pirimidina de compostos modelo. Além disso, eles tinham dados de Franklin e de Wilkins que indicavam uma distância repetida de 34 Å no DNA.

Raciocinando a partir desses dados, Watson e Crick propuseram uma hélice dupla como um modelo para a estrutura secundária do DNA. De acordo com esse modelo, as duas cadeias de ácido nucleico são mantidas juntas através de ligações de hidrogênio entre os pares de base em filamentos opostos. Essa cadeia dupla está enrolada em uma hélice com ambas as cadeias compartilhando o mesmo eixo. Os pares de base estão no lado interno da hélice e a espinha dorsal açúcar–fosfato está do lado externo (Fig. 25.8). O passo da hélice é tal que 10 pares de nucleotídeos sucessivos dão origem a uma volta completa em 34 Å (a distância repetida). A largura externa da espiral é de aproximadamente 20 Å, e a distância interna entre as posições 1′ das unidades de ribose nas cadeias opostas é de aproximadamente 11 Å.

Utilizando modelos moleculares em escala, Watson e Crick observaram que a distância interna da hélice dupla é tal que permite apenas um tipo de ligação de hidrogênio purina–pirimidina entre os pares de base. Os pares de base purina–purina não existem porque eles seriam muito grandes para se encaixar, e os pares de base pirimidina–pirimidina não aparecem porque eles estariam muito distantes entre si para formar ligações de hidrogênio eficientes.

Dica Útil

A utilização de modelos foi crucial para Watson e Crick no trabalho sobre a estrutura tridimensional do DNA, que lhes rendeu o Prêmio Nobel de fisiologia e medicina.

Watson e Crick deram ainda um passo adicional fundamental em sua proposta. Supondo que as bases heterocíclicas contendo oxigênio existiam nas formas ceto, eles argumenta-

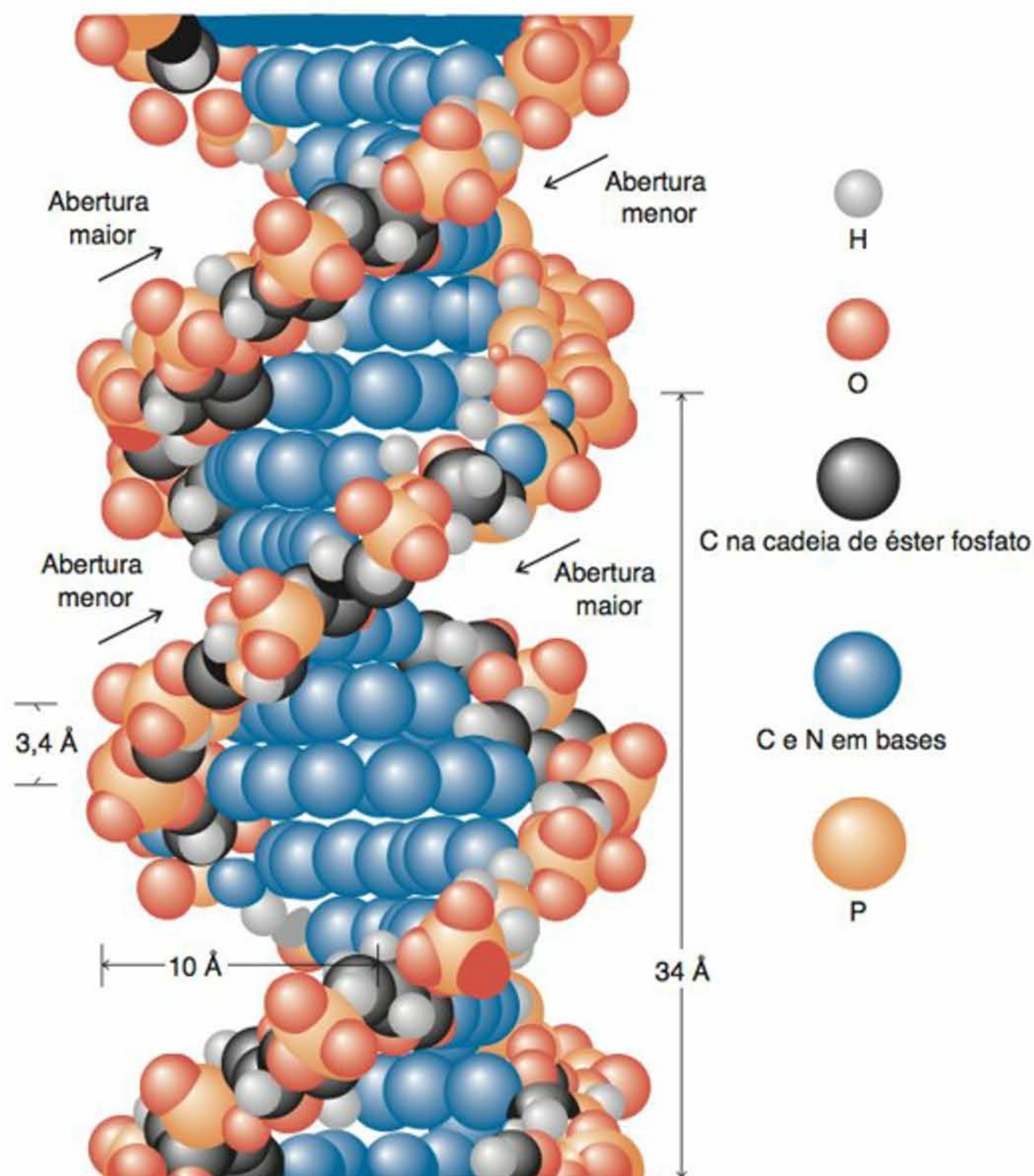
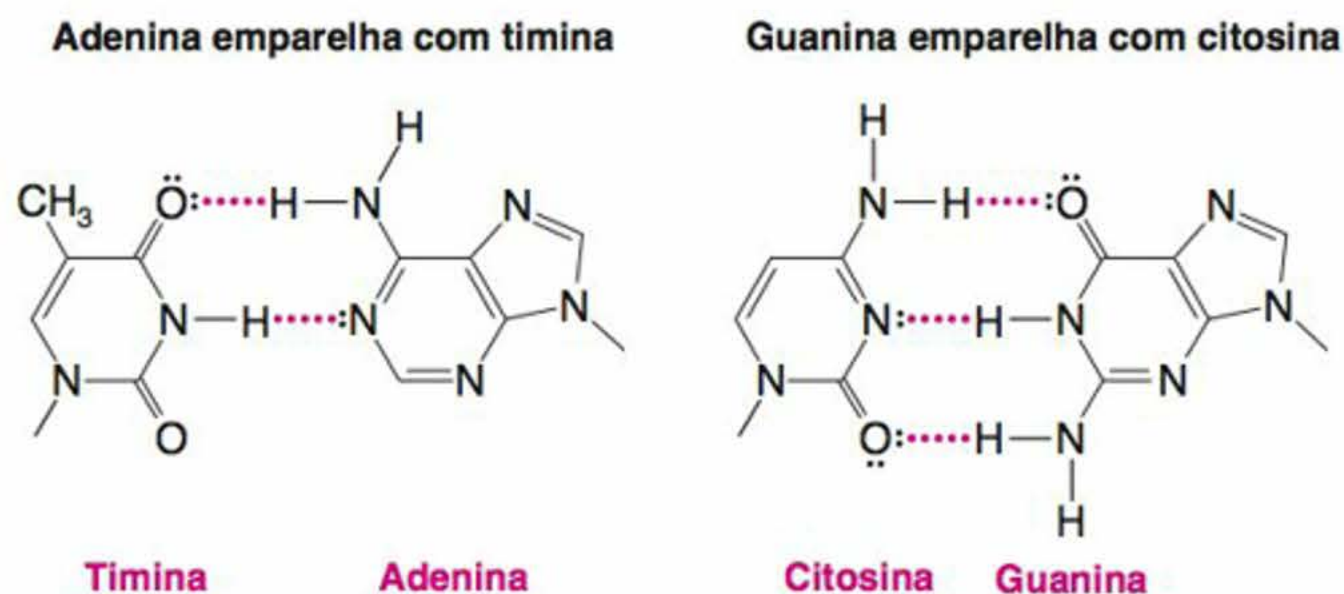


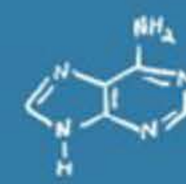
Figura 25.8 Um modelo molecular de uma parte da hélice dupla do DNA. (Reimpresso com permissão de McGraw-Hill Companies, de Neal, L., *Chemistry and Biochemistry: A Comprehensive Introduction*, © 1971.)

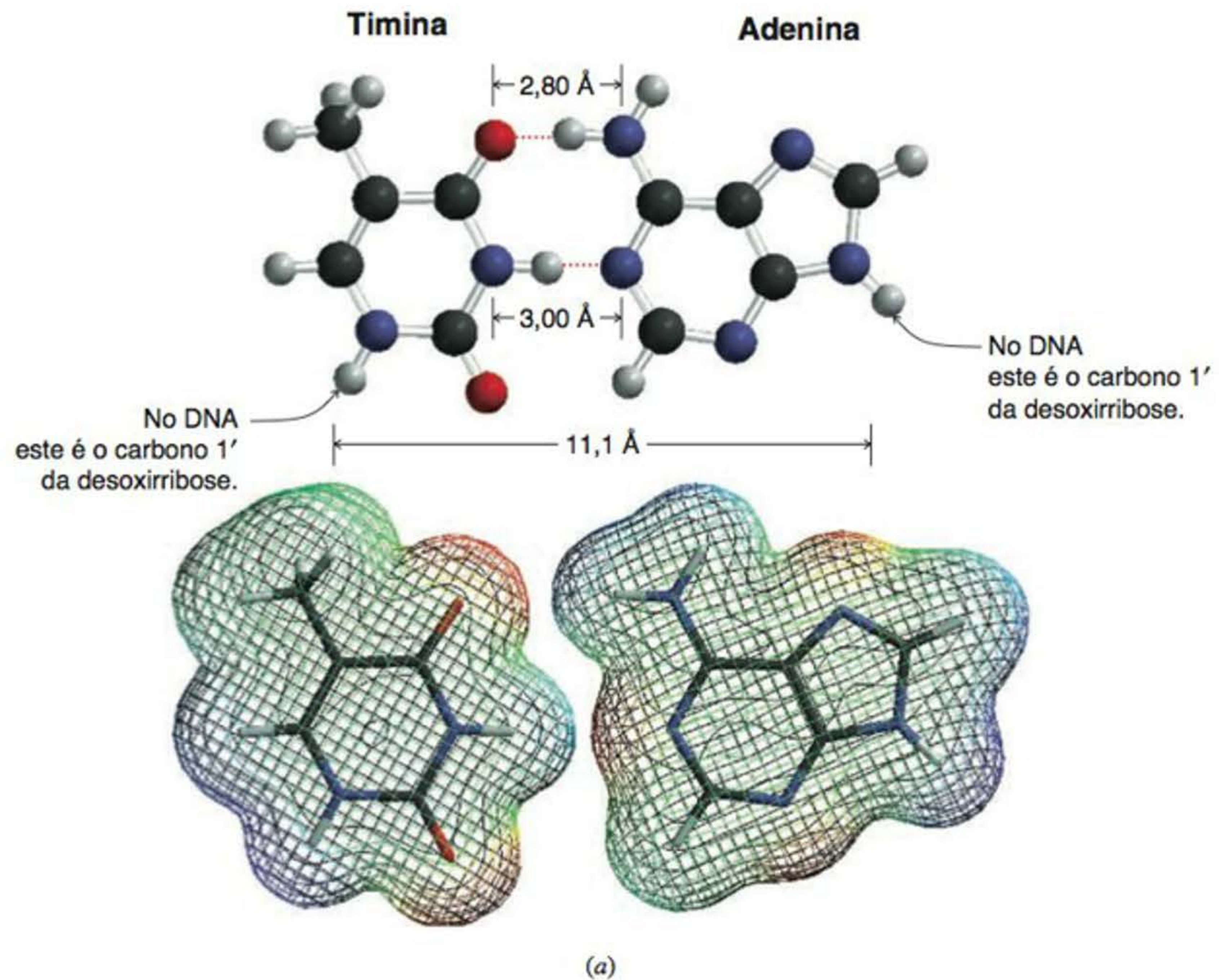
ram que o emparelhamento de bases através de ligações de hidrogênio só podia ocorrer de uma maneira específica: adenina (A) com timina (T) e citosina (C) com guanina (G). As dimensões dos pares e dos mapas de potencial eletrostático para as bases individuais são mostradas na Fig. 25.9.



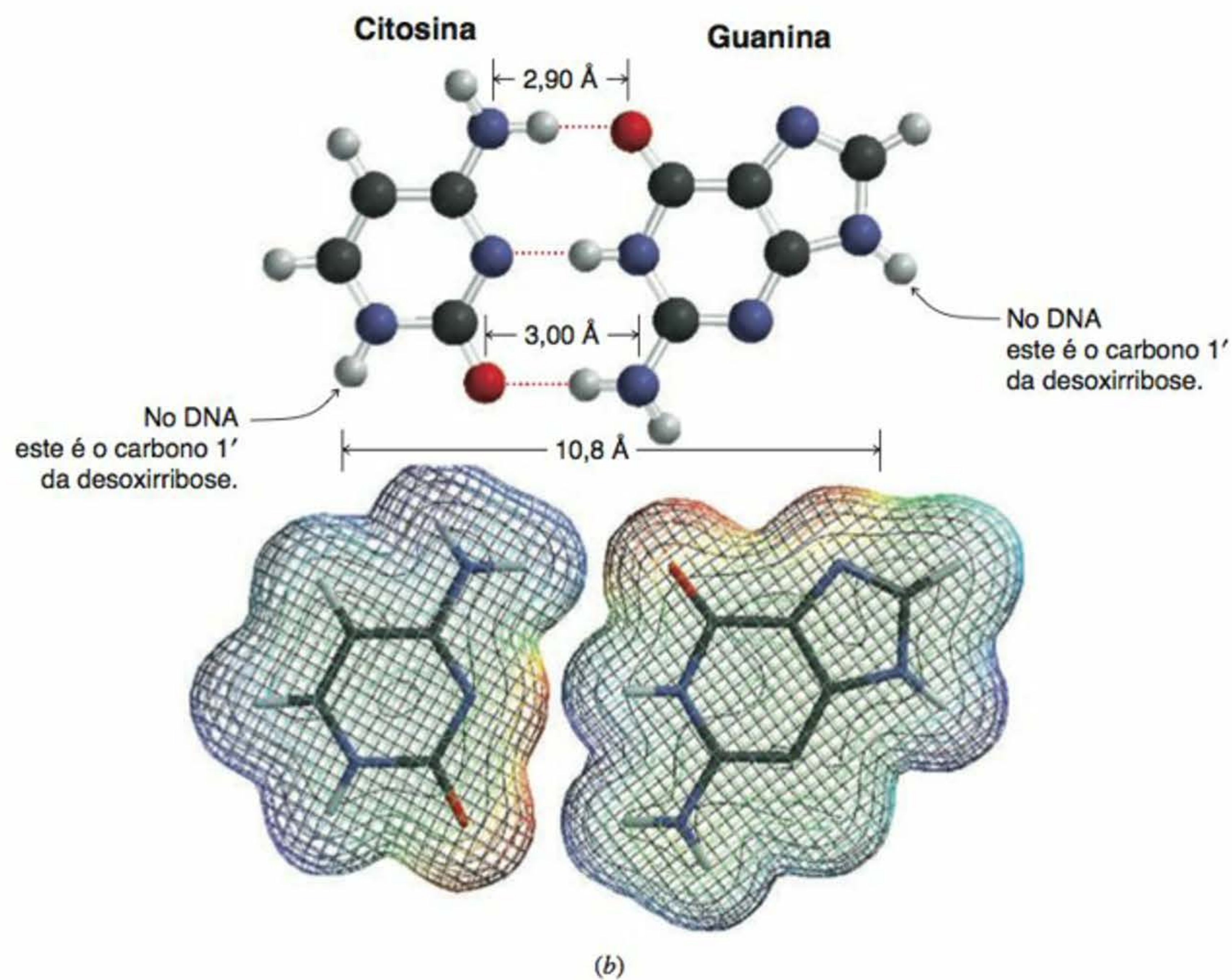
O emparelhamento específico de bases desse tipo é consistente com as descobertas de Chargaff de que %A/%T ≅ 1 e %G/%C ≅ 1.

O emparelhamento específico de bases também significa que as duas cadeias de DNA são complementares. Onde quer que a adenina apareça em uma cadeia, a timina deve aparecer oposta a ela na outra; onde a citosina aparecer em uma cadeia, a guanina deve aparecer na outra (Fig. 25.10).





(*a*)



(*b*)

Figura 25.9 Emparelhamento de bases de adenina com timina (*a*) e citosina com guanina (*b*). As dimensões dos pares timina–adenina e citosina–guanina unidos por ligações de hidrogênio são tais que eles permitem a formação de ligações de hidrogênio fortes e também permitem que os pares de bases se encaixem dentro das duas cadeias de fosfato–ribose da hélice dupla. (Reimpresso de *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **65**, Pauling, I., Corey, R., p. 164–181, 1956. Copyright 1956 com permissão da Elsevier.) Os mapas de potencial eletrostático calculados para as bases individuais mostram a distribuição complementar de cargas que levam às ligações de hidrogênio.

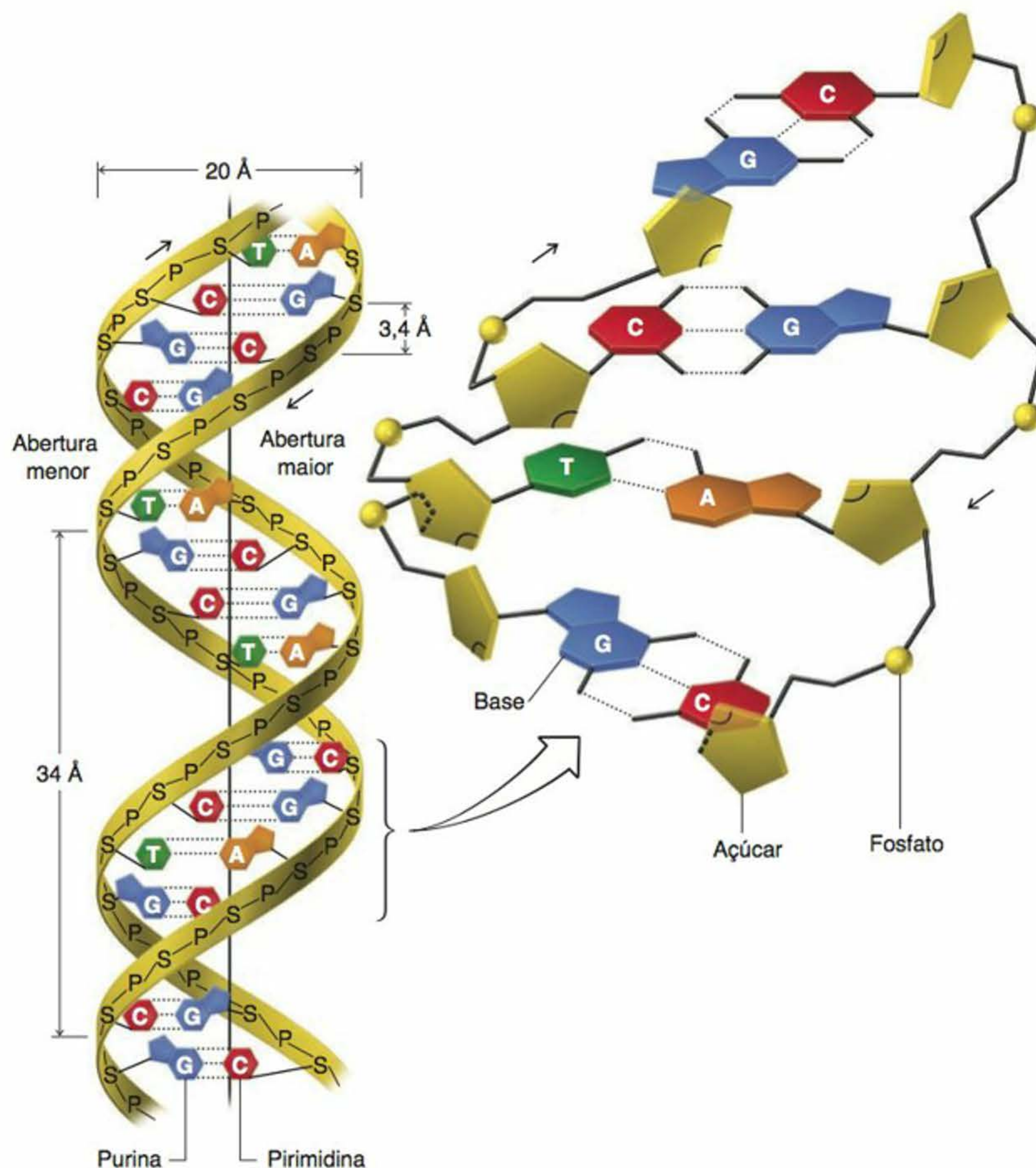
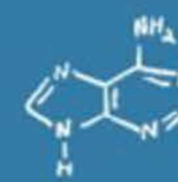


Figura 25.10 Diagrama da hélice dupla do DNA mostrando o emparelhamento de bases complementares. As setas indicam o sentido 3′ → 5′.

Observe que, enquanto a sequência estrutural açúcar–fosfato do DNA é completamente regular, a sequência de pares de bases heterocíclicas ao longo da espinha dorsal pode assumir muitas permutações diferentes. Isto é importante porque é a sequência exata de pares de bases que contém a informação genética. Note também que uma cadeia do filamento duplo é o complemento da outra. Caso se saiba a sequência de bases ao longo de uma cadeia, pode-se escrever a sequência ao longo da outra, porque A sempre se emparelha com T e G sempre se emparelha com C. É essa complementaridade dos dois filamentos que explica como uma molécula de DNA se replica no momento divisão celular e assim transmite a informação genética para cada uma das duas células filhas.

25.4C Replicação do DNA

Momentos antes da divisão celular, o filamento duplo do DNA começa a desenrolar-se. Formam-se filamentos complementares ao longo de cada cadeia (Fig. 25.11). Na verdade, cada cadeia atua como um modelo para a formação do seu complemento. Quando o desdobramento e a **replicação** terminam, existem duas moléculas de DNA idênticas onde anteriormente existia apenas uma. Estas duas moléculas podem então ser passadas adiante, uma para cada célula filha.



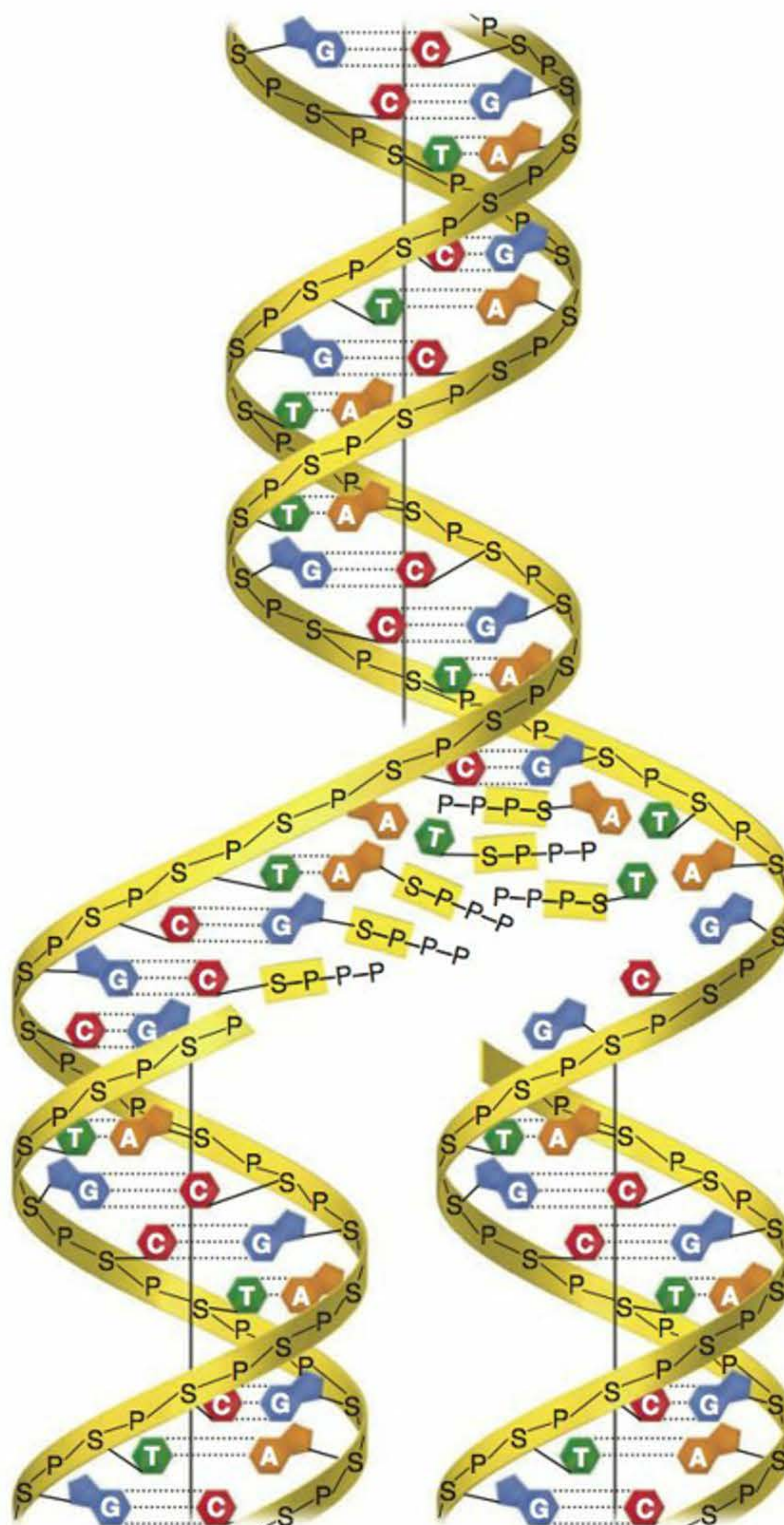


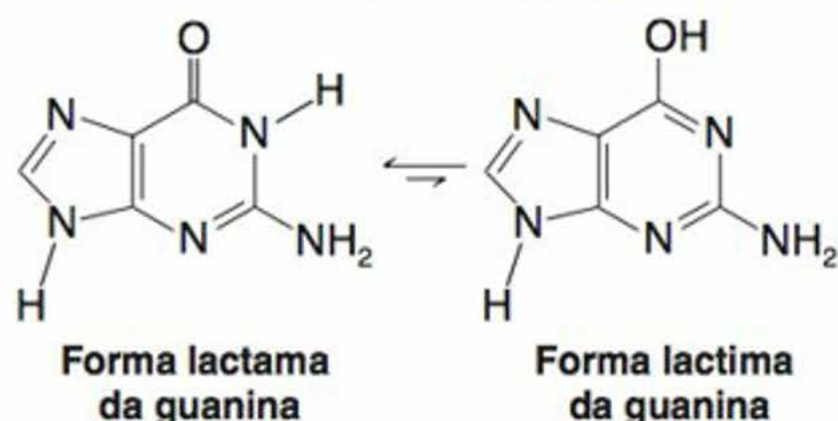
Figura 25.11 Replicação do DNA. O filamento duplo desenrola-se a partir de uma ponta e formam-se filamentos complementares ao longo de cada cadeia.

Problema de Revisão 25.6

(a) Existem aproximadamente 3 bilhões de pares de bases no DNA de uma única célula humana. Supondo que esse DNA exista como uma hélice dupla, calcule o comprimento de todo o DNA contido em uma célula humana. **(b)** A massa do DNA em uma única célula humana é 6×10^{-12} g. Admitindo que a população da Terra é de aproximadamente 6,5 bilhões de habitantes, podemos concluir que todas as informações genéticas que deram origem a todos os seres humanos atualmente vivos estavam contidas no DNA de um número correspondente de óvulos fertilizados. Qual é a massa total de DNA nesse número de óvulos? (O volume que esse DNA ocuparia é aproximadamente igual ao de uma gota de chuva. Porém, se as moléculas individuais fossem enfileiradas, elas se estenderiam até a Lua e voltariam quase oito vezes.)

Problema de Revisão 25.7

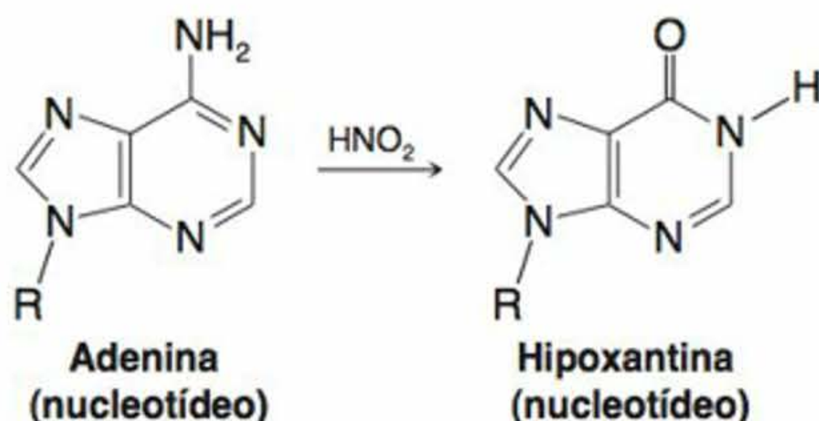
(a) A forma tautomérica mais estável da guanina é a de lactama (ou amida cíclica, veja a Seção 17.8I). Essa é a forma normalmente presente no DNA e, como vimos, ela se emparelha especificamente com a citosina. Se a guanina se tautomeriza (veja a Seção 18.2) para a forma lactima, ela se emparelha por sua vez com a timina. Escreva fórmulas estruturais que mostrem as ligações de hidrogênio nesse par anormal de bases.



(b) Os emparelhamentos impróprios de bases que resultam de tautomerizações ocorridas durante o processo de replicação do DNA vêm sendo apontados como uma fonte de mutações espontâneas. Vimos no item (a) que se ocorresse uma tautomerização da guanina no momento adequado, ela poderia levar à introdução da timina (em vez da citosina) em sua cadeia complementar de DNA. Que erro seria introduzido por essa nova cadeia de DNA em *seu* filamento complementar durante a próxima replicação mesmo que não ocorram novas tautomerizações?

Problema de Revisão 25.8

As mutações também podem ser provocadas quimicamente, e o ácido nitroso é um dos mais potentes **mutagênicos** químicos. Uma explicação sugerida para o efeito mutagênico do ácido nitroso é a desaminação que ele provoca nas purinas e pirimidinas contendo grupos amino. Quando, por exemplo, um nucleotídeo contendo adenina é tratado com ácido nitroso, ele é convertido em um derivado da hipoxantina:



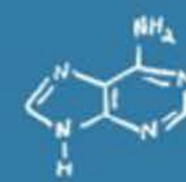
(a) Quais são os intermediários prováveis na interconversão adenina — hipoxantina com base em reações que você viu anteriormente? **(b)** A adenina normalmente se emparelha com a timina no DNA, mas a hipoxantina se emparelha com a citosina. Mostre as ligações de hidrogênio de um par de bases hipoxantina–citosina. **(c)** Mostre os erros que uma interconversão adenina — hipoxantina gerariam no DNA ao longo de duas replicações.

25.5 RNA e Síntese de Proteínas

Logo após a publicação da hipótese de Watson–Crick, os cientistas começaram a estendê-la para produzir o que Crick chamou "o dogma central da genética molecular". Esse dogma afirma que a informação genética flui na seguinte sequência:



A síntese de proteína é, obviamente, de importância vital para o funcionamento da célula porque as proteínas (como enzimas) catalisam suas reações. Mesmo as células muito primitivas de bactérias necessitam algo como 3000 enzimas diferentes. Isso significa que as moléculas de DNA dessas células devem conter um número correspondente de genes para dirigir as sínteses dessas proteínas. Um **gene** é aquele segmento da molécula de DNA que contém a informação necessária para dirigir a síntese de uma proteína (ou de um polipeptídeo).



O DNA é encontrado principalmente no núcleo de células eucarióticas. A síntese de proteínas ocorre basicamente naquela parte da célula chamada de *citoplasma*. A síntese de proteína requer que dois processos principais ocorram; o primeiro ocorre no núcleo da célula, o segundo no citoplasma. O primeiro processo é a **transcrição**, um processo no qual a mensagem genética é transcrita em uma forma de RNA chamada de RNA mensageiro (RNAm). O segundo processo envolve duas outras formas de RNA, chamadas de RNA ribossomal (RNAr) e RNA de transferência (RNAt).

Existem vírus, chamados de retrovírus, nos quais a informação flui do RNA para o DNA. O vírus que provoca a AIDS é um retrovírus.

25.5A Síntese do RNA Mensageiro—Transcrição

Os eventos que levam à síntese de proteínas começam no núcleo da célula com a síntese do RNAm. Parte da hélice dupla do DNA se desenrola o suficiente para expor em uma cadeia única uma parte correspondente a, pelo menos, um gene. Os ribonucleotídeos, presentes no núcleo da célula, agrupam-se ao longo da cadeia de DNA exposta através do emparelhamento com as bases do DNA. Os padrões de emparelhamento são os mesmos daqueles no DNA, com a exceção de que no RNA a uracila substitui a timina. As unidades de ribonucleotídeos de RNAm são ligadas em uma cadeia por uma enzima chamada de *RNA polimerase*. Esse processo é ilustrado na Fig. 25.12.

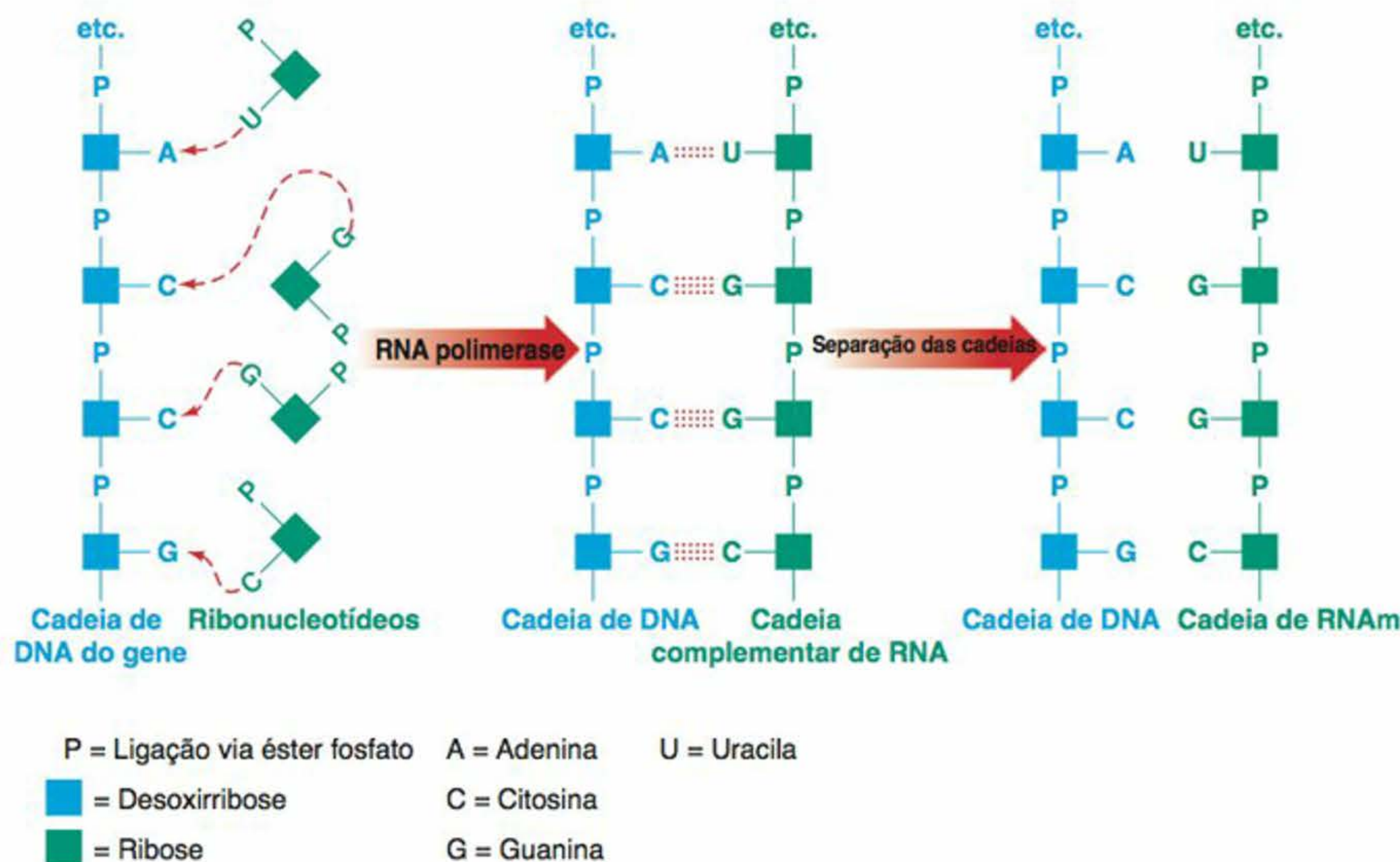


Figura 25.12 Transcrição do código genético do DNA para o RNAm.

Problema de Revisão 25.9

Escreva fórmulas estruturais que mostrem como a forma cetônica da uracila (Seção 25.2) no RNAm pode emparelhar-se com a adenina no DNA através da formação de ligação de hidrogênio.

A maioria dos genes eucarióticos contêm segmentos de DNA que na realidade não são utilizados quando uma proteína é expressada, apesar de eles serem transcritos para o RNAm inicial. Esses segmentos são chamados de **íntrons**, ou sequências não codificadoras. Os segmentos de DNA em um gene que são expressos são chamados de **éxons**, ou sequências codificadoras. Cada gene normalmente contém um certo número de íntrons e éxons. Após a transcrição do RNAm a partir do DNA, os íntrons no RNAm são removidos e os éxons são unidos.

Após a síntese e o processamento do RNAm no núcleo da célula para remoção dos íntrons, ele migra para o citoplasma onde, como veremos, atua como um modelo para a síntese de proteína.

25.5B Ribossomos—RNAr

A síntese de proteínas é catalisada pelos ribossomos no citoplasma. Os ribossomos (Fig. 25.13) são ribonucleoproteínas, compostas por aproximadamente dois terços de RNA e um terço de proteína. Elas têm uma massa molecular muito elevada (aproximadamente $2{,}6 \times 10^6$). O RNA componente está presente em duas subunidades, chamadas de subunidades 50S e 30S (classificadas de acordo com seu comportamento na sedimentação durante a ultracentrifugação*). A subunidade 50S tem massa molecular aproximadamente duas vezes maior do que a subunidade 30S. A união do RNA com o RNAm é mediada pela subunidade 30S. A subunidade 50S contém a atividade catalítica para a translação que une um aminoácido através de uma ligação amida ao aminoácido seguinte. Além das subunidades do RNAr existem aproximadamente 30–35 proteínas fortemente ligadas ao ribossomo; a estrutura inteira se parece com um incrível quebra-cabeça tridimensional de RNA e proteína. O mecanismo para a formação da ligação amida catalisada pelo ribossomo é abordado adiante.

Os ribossomos, como catalisadores de reações, são mais apropriadamente classificados como **riboenzimas** do que como enzimas, porque é o RNA que catalisa a formação da ligação peptídica durante a síntese da proteína e não as subunidades de proteína do ribossomo. O mecanismo para a formação da ligação peptídica catalisada pela subunidade de ribossomo 50S (Fig. 25.14), proposto por Moore e colaboradores, baseado em raios X de estruturas cristalinas, sugere que o ataque pelo grupo α-amino é facilitado pela catálise ácido–base envolvendo resíduos de nucleotídeo ao longo da cadeia da subunidade 50S do ribossomo, especificamente um grupo adenina próximo. A remoção total ou parcial de um próton do grupo α-amino do aminoácido pelo N3 do grupo adenina realça a nucleofilici-

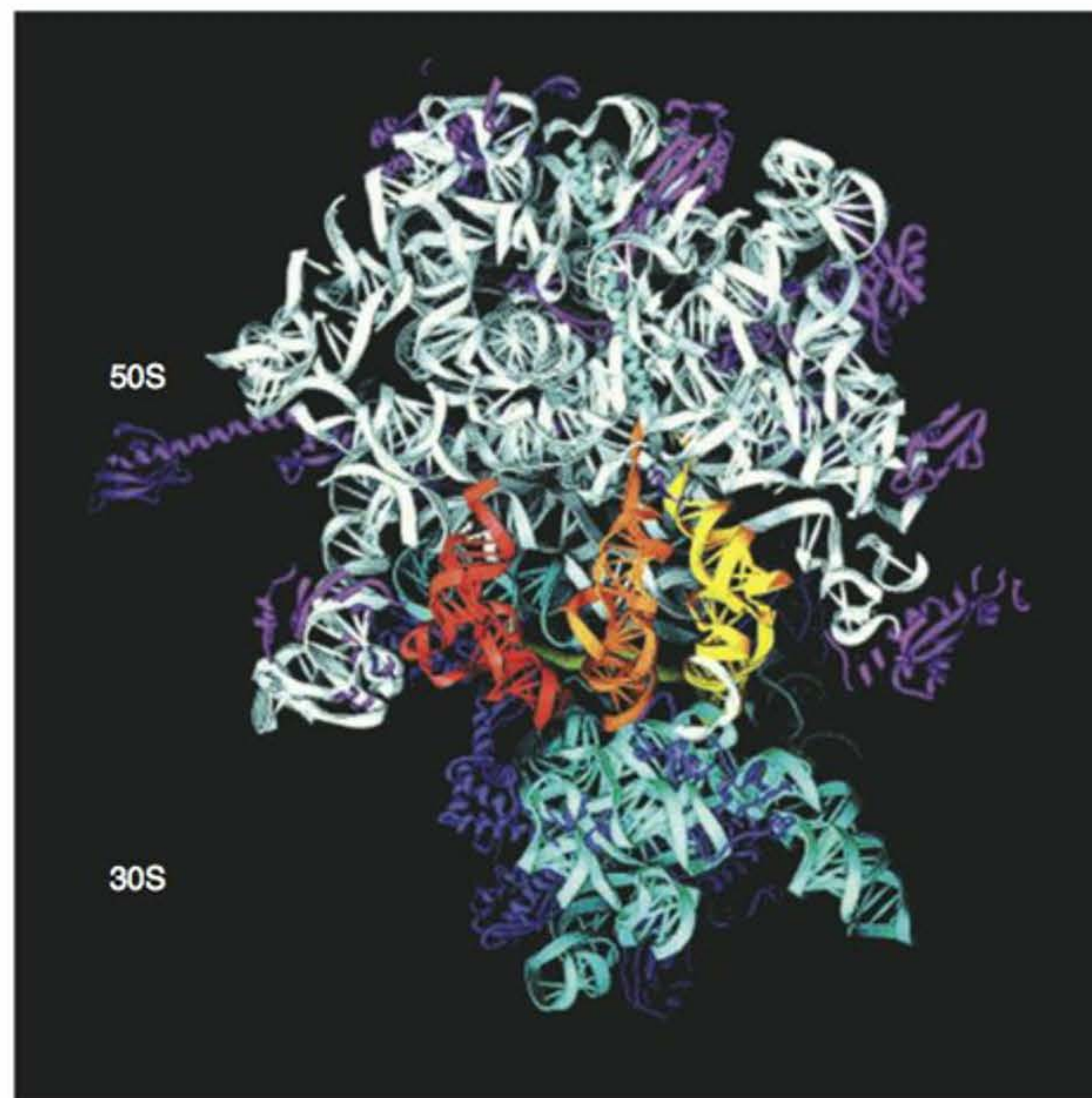
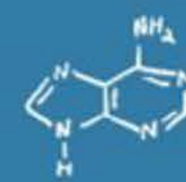


Figura 25.13 A estrutura do ribossomo do *Thermus thermophilus* mostrando as subunidades 50S e 30S e três RNAs de transferência ligados. O RNAt amarelo está no sítio A, o qual conteria o novo aminoácido a ser adicionado ao peptídeo. O RNAt laranja-claro está no sítio P, que estaria no RNAt que contém o peptídeo em crescimento. O RNAt em laranja-escuro está no sítio E, que é o RNAt "vazio", após ele ter transferido a cadeia peptídica para o novo aminoácido. (*Cortesia de Harry Noller, Universidade da Califórnia, Santa Cruz.*)

*S é a abreviatura da unidade svedberg; ela é utilizada na descrição do comportamento das proteínas em uma ultracentrífuga.



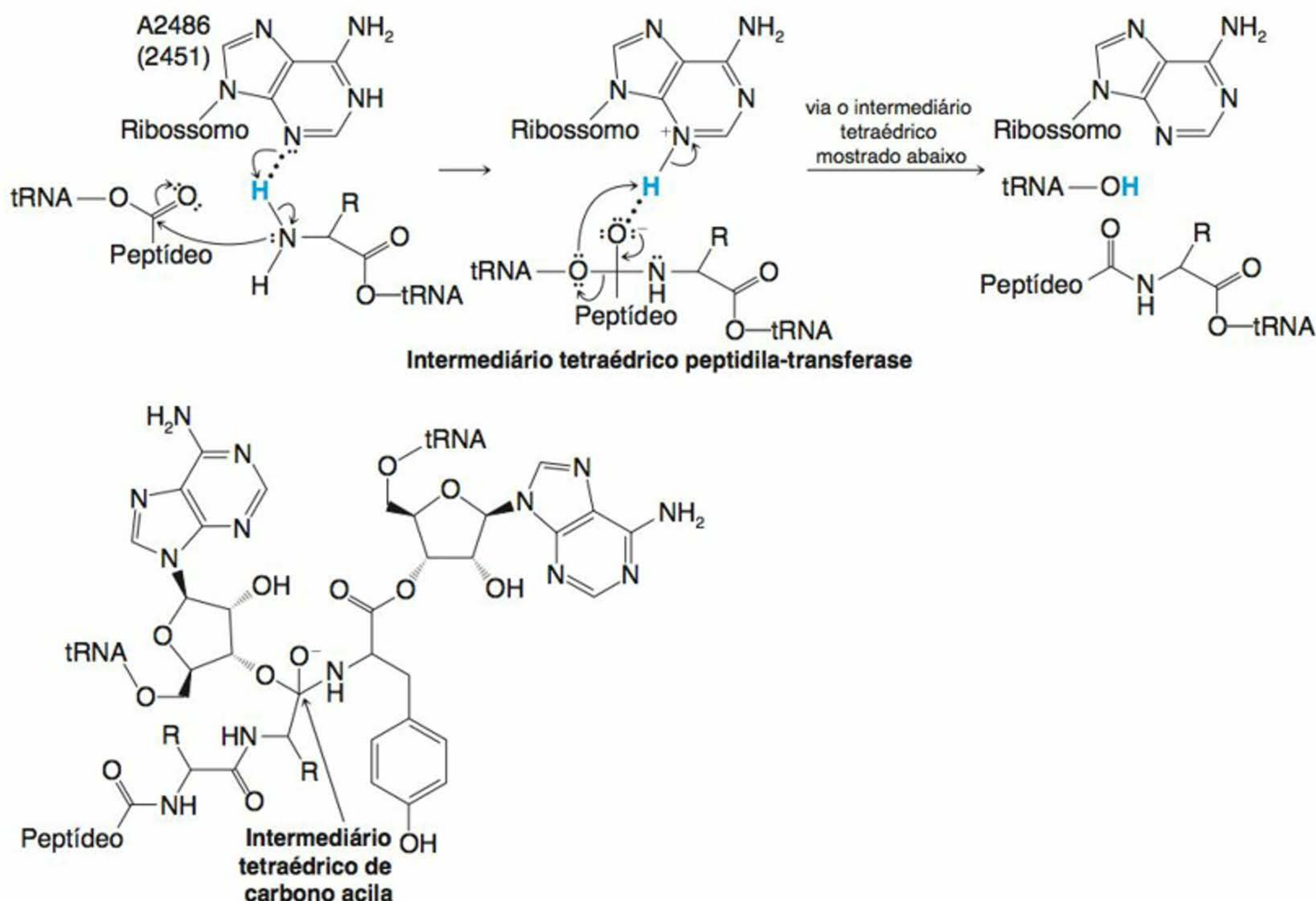


Figura 25.14 Um mecanismo para a formação da ligação peptídica catalisada pela subunidade 50S do ribossomo (como proposto por Moore e colaboradores). A nova ligação amida na cadeia do peptídeo em crescimento é formada pelo ataque do grupo α-amino no novo aminoácido, trazido para o sítio A do ribossomo pelo seu RNAt, na ligação do carbono acila do peptídeo mantido no sítio P pelo seu RNAt. A catálise ácido–base feita por grupos no ribossomo facilita a reação. (Reimpresso com permissão de Nissen et al., SCIENCE 289: 920–930 (2000). Copyright 2000 AAAS. Também reimpresso de Monro, R. E. e Marker, K. A., Ribosome-catalysed reaction of puromycin with a formylmethionine containing oligonucleotide, *J. Mol. Biol.* 25 pp. 347–350. Copyright 1967, com permissão de Elsevier.)

dade do nitrogênio do grupo amino, facilitando o seu ataque no carbono acila da unidade peptídeo–RNAt adjacente. Forma-se um intermediário tetraédrico, o qual entra em colapso, formando uma nova ligação amida, liberando o RNAt que estava ligado ao peptídeo. Acredita-se que outras regiões na subunidade 50S dos ribossomos ajudam a estabilizar a transferência de carga que ocorre à medida que o N3 do grupo adenila recebe o próton do grupo α-amino do novo aminoácido (veja o Problema 25.16).

25.5C RNA de Transferência

O RNA de transferência tem massa molecular muito baixa em comparação àquelas do RNAm e do RNAr. Por isso, o RNA de transferência é muito mais solúvel do que o RNAm ou o RNAr, sendo algumas vezes chamado de RNA solúvel. A função do RNAt é transportar aminoácidos para áreas específicas do RNAm ligado ao ribossomo. Desse modo, existem muitas formas de RNAt, mais de uma para cada um dos 20 aminoácidos que são incorporados às proteínas, incluindo as redundâncias no **código genético** (veja a Tabela 25.2).*

*Apesar de as proteínas serem compostas por 22 aminoácidos diferentes, a síntese de proteína necessita apenas de 20. A prolina é convertida em hidroxiprolina e a cisteína é convertida em cistina após a síntese da cadeia polipeptídica.

TABELA 25.2 **O Código Genético do RNA Mensageiro**

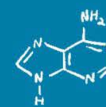
Aminoácido	Sequência de Bases no RNAm 5′ → 3′	Aminoácido	Sequência de Bases no RNAm 5′ → 3′	Aminoácido	Sequência de Bases no RNAm 5′ → 3′
Ala	GCA	His	CAC	Ser	AGU
	GCC		CAU		AGU
	GCG	Ile	AUA		UCA
	GCU		AUC		UCG
Arg	AGA		AUU		UCC
	AGG	Leu	CUA		UCU
	CGA		CUC	Thr	ACA
	CGC		CUG		ACC
	CGG		CUU		ACG
	CGU		UUA		ACU
Asn	AAC		UUG	Trp	UGG
	AAU	Lys	AAA	Tyr	UAC
Asp	GAC		AAG		UAU
	GAU	Met	AUG	Val	GUA
Cys	UGC	Phe	UUU		GUG
	UGU		UUC		GUC
Gln	CAA	Pro	CCA		GUU
	CAG		CCC	Iniciador da cadeia	
Glu	GAA		CCG	fMet (*N*-formil-metionina)	AUG
	GAG		CCU		
Gly	GGA			Finalizador da cadeia	UAA
	GGC				UAG
	GGG				UGA
	GGU				

As estruturas de muitos RNAt já foram determinadas. Eles são constituídos de um número relativamente pequeno de unidades de nucleotídeo (70–90 unidades) dobradas em várias voltas ou braços através de emparelhamento de bases ao longo da cadeia (Fig. 25.15). Um braço sempre termina na sequência citosina–citosina–adenina (CCA). É a esse braço que um aminoácido específico se liga *através de uma ligação éster* ao 3′-OH da adenosina terminal. Essa reação de conexão é catalisada por uma enzima que é específica para o RNAt e para o aminoácido. A especificidade pode ultrapassar a capacidade da enzima de reconhecer as sequências de bases ao longo de outros braços do RNAt.

Na volta de outro braço se localiza uma sequência específica de bases, chamada de **anticódon**. O anticódon é extremamente importante porque ele permite que o RNAt se ligue a um sítio específico — chamado de **códon** — do RNAm. A ordem na qual os aminoácidos são trazidos por suas unidades de RNAt ao filamento do RNAm é determinada pela sequência de códons. Por conseguinte, essa sequência constitui uma mensagem genética. As unidades individuais daquela mensagem (as palavras individuais, cada uma correspondendo a um aminoácido) são trios de nucleotídeos.

25.5D O Código Genético

Os tripletos de nucleotídeos (os códons) no RNAm são o código genético (veja a Tabela 25.2). O código deve estar na forma de três bases, não uma ou duas, porque existem 20 aminoácidos diferentes utilizados na síntese da proteína, mas existem apenas quatro bases diferentes no RNAm. Se apenas duas bases fossem utilizadas, existiriam apenas 4^2, ou 16, combinações possíveis, um número muito pequeno para acomodar todos os aminoácidos possíveis. Entretanto, com um código de três bases, 4^3, ou 64, diferentes sequências são possíveis. Isso é muito mais do que o necessário, e permite maneiras múltiplas de especi-



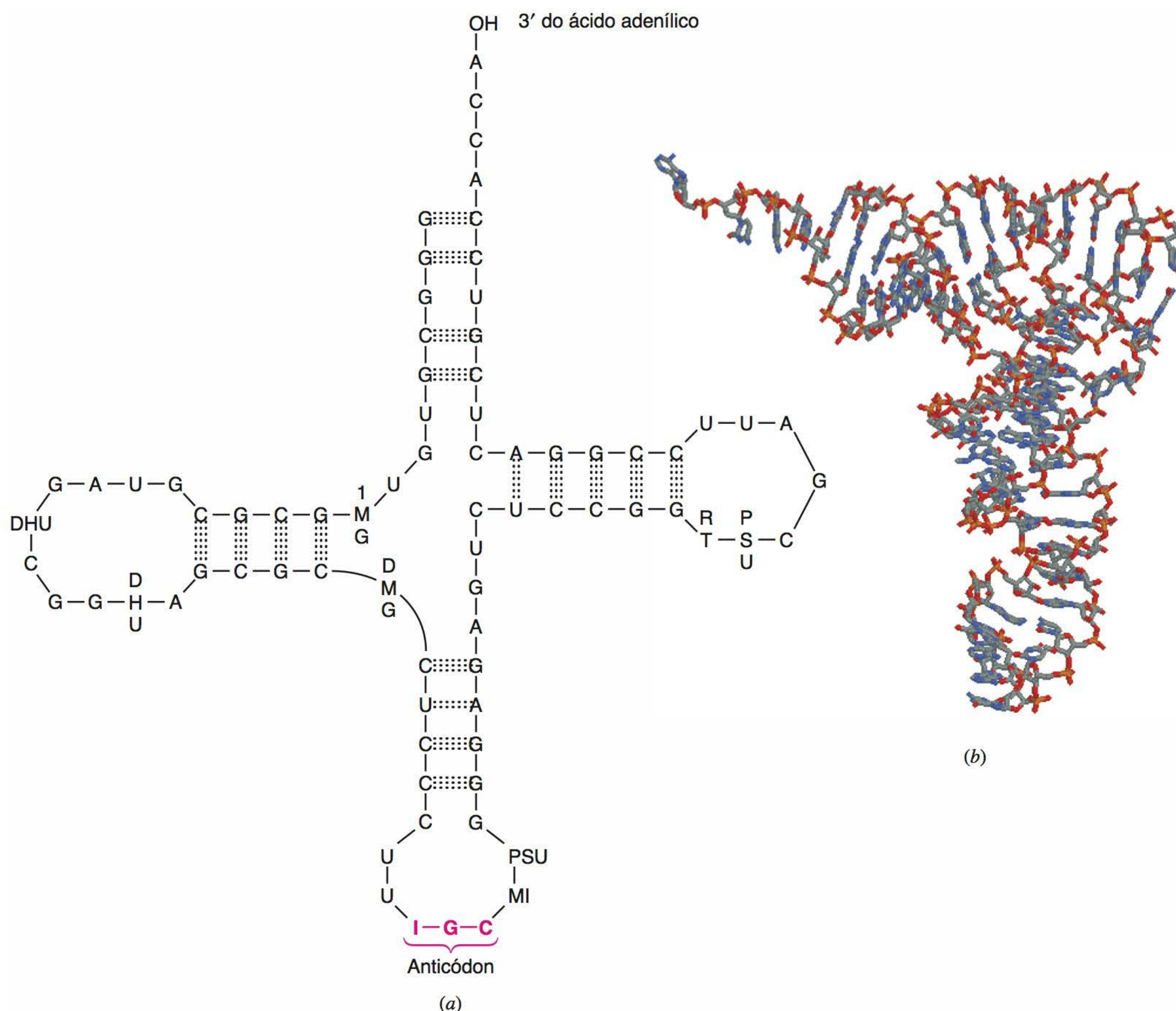
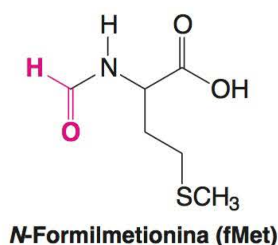


Figura 25.15 (*a*) Estrutura de um RNAt isolado da levedura que tem a função específica de transferir os resíduos de alanina. Os RNAs de transferência frequentemente contêm nucleosídeos incomuns. PSU = pseudouridina, RT = ribotimidina, MI = 1-metilinosina, I = inosina, DMG = N^2-metilguanosina, DHU = 4,5-diidrouridina, 1MG = 1-metilguanosina. (*b*) Raios X da estrutura cristalina de um RNAt da fenilalanina de levedura. (Para o item (b), Protein Data Bank PDB ID: 4TNA, http://www.pdb.org. Reimpresso de Hingerty, E., Brown, R. S., Jack, A. Further refinement of the structure of yeast $tRNA_{Phe}$, *J. Mol. Biol.*, **124**, p. 523. Copyright 1978, com permissão da Elsevier.)

ficar um aminoácido. Permite também sequências que acompanham a síntese de proteína, sequências que dizem, na realidade, "comece aqui" e "termine aqui".

Tanto a metionina (Met) quanto a *N*-formilmetionina (fMet) têm o mesmo código de RNAm (AUG); no entanto, a *N*-formilmetionina é transportada por um RNAt diferente daquele que transporta a metionina. A *N*-formilmetionina parece ser o primeiro aminoácido a ser incorporado na cadeia de proteínas nas bactérias, e o RNAt que transporta a fMet parece ser o comando que ordena "comece aqui". Antes de finalizar a síntese do polipeptídeo, a *N*-formilmetionina é removida da cadeia da proteína por uma hidrólise enzimática.



***N*-Formilmetionina (fMet)**

O código genético pode estar expresso nos códons do RNAm (como mostramos na Tabela 25.2) ou nos códons do DNA. Preferimos mostrar os códons do RNAm porque são eles que efetivamente são lidos durante a síntese de polipeptídeos (o processo é denominado **translação**, que discutiremos adiante). Entretanto, cada molécula de RNAm (Seção 25.5A) adquire sua sequência de nucleotídeos pela **transcrição** a partir do gene correspondente do DNA. Na transcrição a RNA polimerase (em conjunto com outros fatores de transcrição) abre a hélice dupla do DNA e inicia o processo.

À medida que a RNA polimerase transcreve o DNA para RNAm, ela se move ao longo da fita complementar do DNA lendo-a no sentido 3′→ 5′(chamada de direção antissenso), fazendo com que um RNAm transcrito seja igual a fita senso (sentido 5′→ 3′) do DNA, exceto que a uracila substitui a timina. Por exemplo:

Fita senso de DNA	5′... CAT	CGT	TTG	ACC	GAT ... 3′
Fita antissenso de DNA	3′... GTA	GCA	AAC	TGG	CTA ... 5′
	⇓ Transcrição da fita antissenso				
RNAm	5′... CAU	CGU	UUG	ACC	GAU ... 3′
	⇓ Translação do RNAm				
Peptídeo	... His —	Arg —	Leu —	Thr —	Asp ...

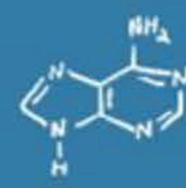
Devido ao fato de a síntese do RNAm se dar no sentido 5′→ 3′, os códons para a fita senso do DNA (com exceção da substituição da timina por uracila) são os mesmos do RNAm. Por exemplo, um códon de DNA para a valina é GTA. O códon correspondente à valina no RNAm é GUA.

25.5E Translação

Estamos agora em condições de ver como a síntese de um polipeptídeo hipotético pode ocorrer. Esse processo é chamado de **translação**. Vamos imaginar que um filamento longo de RNAm está no citoplasma de uma célula e que está em contato com os ribossomos. Nesse citoplasma estão também os 20 aminoácidos diferentes, cada um acilado ao seu próprio RNAt.

Como mostrado na Fig. 25.16, um RNAt contendo a fMet utiliza o seu anticódon para associar-se ao códon apropriado (AUG) naquela porção do RNAm que está em contato com um ribossomo. O próximo tripleto de bases na cadeia do RNAm nesta figura é AAA; esse é o códon que especifica a lisina. Um lisil-RNAt contendo o anticódon UUU se liga a esse sítio. Os dois aminoácidos, fMet e Lys, estão agora na posição apropriada para que a subunidade 50S do ribossomo catalise a formação de uma ligação amida entre eles, como mostrado na Fig. 25.16 (através do mecanismo na Fig. 25.14). Depois disso o ribossomo move-se pela cadeia de tal forma que ele esteja em contato com o próximo códon, no caso, GUA, que especifica a valina. Um RNAt contendo a valina (e com o anticódon apropriado) liga-se a esse sítio. Ocorre uma nova reação de formação de ligação peptídica ligando a valina à cadeia polipeptídica. Então, todo o processo se repete várias vezes. O ribossomo move-se ao longo da cadeia de RNAm, outros RNAt deslocam-se com os seus aminoácidos, novas ligações peptídicas são formadas e a cadeia polipeptídica cresce. Em algum momento uma reação enzimática remove a fMet do início da cadeia. Finalmente, quando a cadeia está com o comprimento apropriado, o ribossomo atinge um sinal de marcação, UAA, que diz "pare aqui". O ribossomo separa-se do RNAm e, dessa forma, também a proteína.

Mesmo antes que a cadeia polipeptídica esteja totalmente formada, ela começa a formar a sua própria estrutura secundária e terciária específica. Isto acontece porque a sua estrutura primária está correta — os seus aminoácidos estão ordenados da maneira como devem estar. Formam-se as ligações de hidrogênio, dando origem aos segmentos específicos de uma hélice α, de uma lâmina pregueada e de uma espiral ou volta. Então, toda a cadeia se



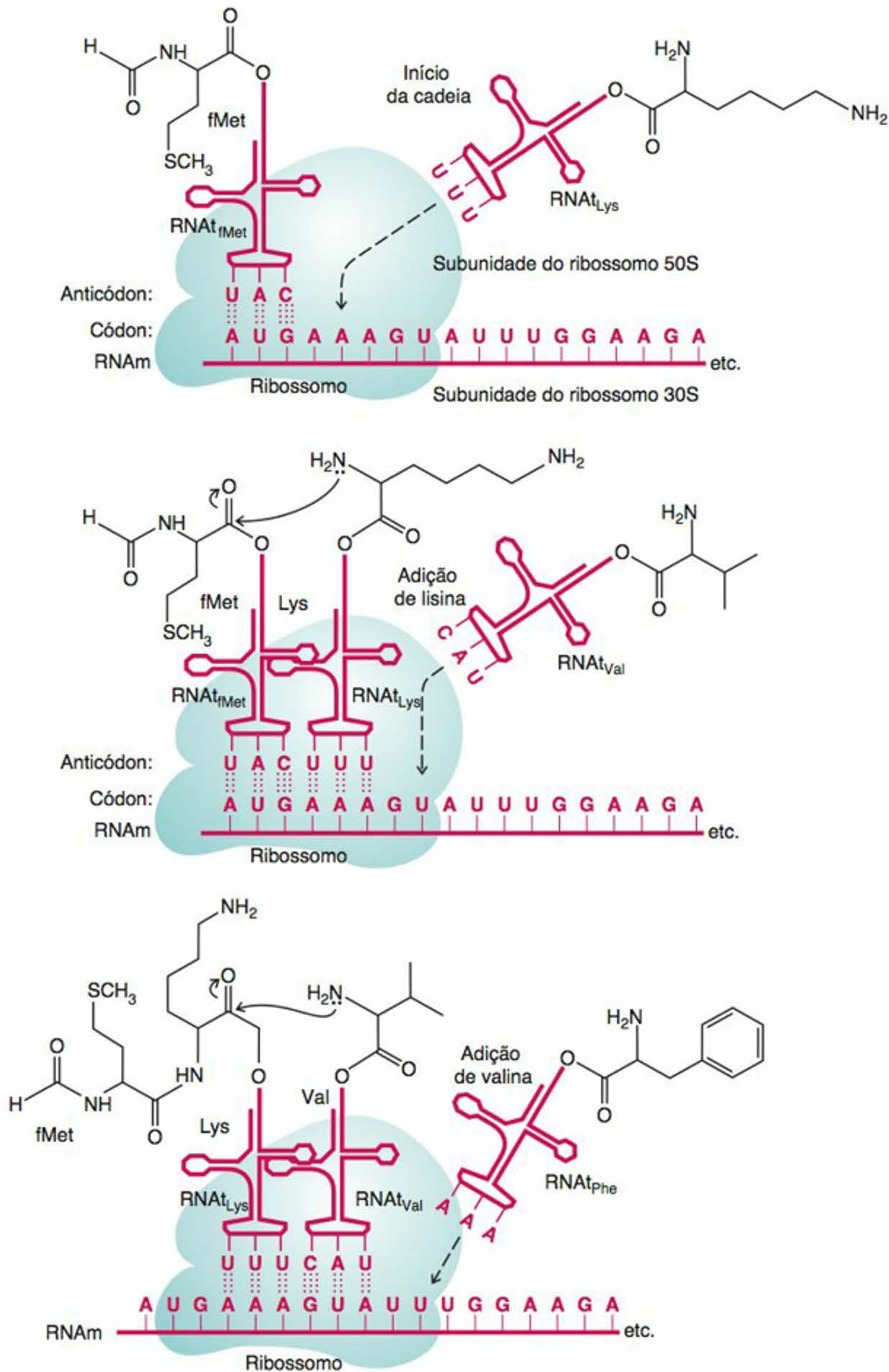


Figura 25.16 Crescimento em etapas de uma cadeia polipeptídica com um RNAm atuando como um modelo. Os RNAs de transferência transportam resíduos de aminoácidos para o sítio do RNAm que está em contato com um ribossomo. Ocorre um emparelhamento códon–anticódon entre o RNAm e o RNA na superfície do ribossomo. Uma reação enzimática une os resíduos de aminoácidos através de uma ligação amida. Após a formação da primeira ligação amida, o ribossomo move-se para o próximo códon no RNAm. Um novo RNAt chega, emparelha-se e transfere o seu resíduo de aminoácido para a cadeia peptídica em crescimento, e assim por diante.

enrola e se dobra; as enzimas inserem ligações dissulfeto de tal forma que, quando a cadeia estiver totalmente formada, a proteína como um todo tenha a exata forma que ela precisa para cumprir o seu papel. (Entretanto, a previsão das estruturas secundária e terciária da proteína a partir da sequência de aminoácidos continua sendo um problema crítico na bioquímica estrutural.)

Enquanto isso outros ribossomos próximos do início da cadeia do RNAm já estão se movendo ao longo dela, cada um sintetizando outra molécula do polipeptídeo. O tempo necessário para sintetizar uma proteína depende, obviamente, do número de resíduos de aminoácidos que ela contém, mas as evidências indicam que cada ribossomo pode fazer com que 150 ligações peptídicas sejam formadas a cada minuto. Assim, uma proteína como a lisozima, com 129 resíduos de aminoácidos, necessita de menos de um minuto para a sua síntese. No entanto, se quatro ribossomos estão fazendo seu trabalho ao longo de uma única cadeia de RNAm, uma molécula de proteína pode ser produzida a cada 13 s.

Poderíamos nos perguntar por que toda essa síntese de proteína é necessária — especialmente em um organismo completamente crescido? A resposta é que as proteínas não são permanentes; elas não são sintetizadas uma vez e então deixadas intactas na célula pelo resto da vida do organismo. Elas são sintetizadas quando e onde são necessárias. Elas então são reconvertidas em aminoácidos; enzimas desmontam enzimas. Alguns aminoácidos são metabolizados para se obter energia; outros — aminoácidos novos — vêm com os alimentos que ingerimos, e todo o processo começa de novo.

Problema de Revisão 25.10

A fita senso de um segmento de DNA tem a seguinte sequência de bases:

5′ . . . T G G G G G T T T T A C A G C . . . 3′

(a) Qual sequência de bases aparecerá no RNAm transcrito desse segmento?
(b) Suponha que a primeira base nesse RNAm seja o início de um códon. Qual ordem de aminoácidos será traduzida para um polipeptídeo sintetizado ao longo desse segmento?
(c) Dê os anticódons para cada RNAt associado com a translação no item (b).

Problema de Revisão 25.11

(a) Utilizando o primeiro códon fornecido para cada aminoácido na Tabela 25.2, escreva a sequência de base do RNAm que traduz a síntese do seguinte pentapeptídeo:

Arg · Ile · Cys · Tyr · Val

(b) A que sequência de base na fita senso do DNA corresponde o RNAm anterior?
(c) Quais anticódons aparecerão nos RNAt envolvidos na síntese do pentapeptídeo?

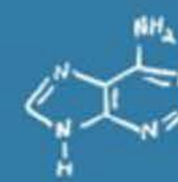
Problema Resolvido 25.2

Explique como um erro de uma única base em cada fita de DNA pode originar um erro de aminoácido que provoca a anemia falciforme (veja em "A Química de …" na Seção 24.6B).

ESTRATÉGIA E RESPOSTA Uma mudança de GAA para GTA no DNA leva à mudança no RNAm de GAA para GUA (veja a Tabela 25.2). Essa mudança resulta na substituição do resíduo de ácido glutâmico na posição 6 na hemoglobina normal pela valina (como nas pessoas com anemia falciforme). Alternativamente, uma mudança de GAG para GTG leva a uma troca no RNAm de GAG para GUG, também acarretando na substituição do ácido glutâmico pela valina.

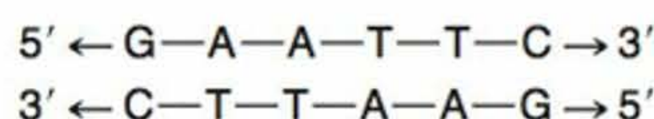
25.6 Determinação da Sequência de Bases do DNA: O Método da Terminação da Cadeia (Didesoxinucleotídeo)

Alguns aspectos da estratégia utilizada para fazer o sequenciamento do DNA lembram os métodos utilizados para fazer o sequenciamento de proteínas. Ambos os tipos de moléculas necessitam de métodos acessíveis a polímeros longos, mas no caso do DNA, uma única



molécula de DNA é tão longa que é absolutamente necessário quebrá-la em fragmentos menores e processáveis. Outra similaridade entre o DNA e as proteínas é que um pequeno conjunto de unidades moleculares compreende as estruturas de cada um, mas no caso do DNA, estão envolvidas apenas quatro unidades de nucleotídeos monômeros, em vez dos 20 aminoácidos utilizados para sintetizar as proteínas. Finalmente, tanto as proteínas quanto os ácidos nucleicos são moléculas carregadas que podem ser separadas com base no tamanho e na carga utilizando cromatografia.

A primeira parte do processo é realizada utilizando enzimas chamadas de **endonucleases de restrição**. Essas enzimas quebram o DNA de fita dupla em sequências de bases específicas. Conhecem-se hoje várias centenas de endonucleases de restrição. Por exemplo, uma delas chamada de *Alu*I, quebra a sequência AGCT entre G e C. Outra, chamada de *Eco*R1, quebra a GAATTC entre G e A. A maioria dos sítios reconhecidos pelas enzimas de restrição têm sequências de pares de bases com a mesma ordem em ambas as fitas quando lidas no sentido $5' \rightarrow 3'$. Por exemplo:



Tais sequências são conhecidas como **palíndromos**. (Os palíndromos são palavras ou expressões que são lidas da mesma forma da esquerda para a direita e da direita para a esquerda. Radar, osso e luz azul são exemplos.)



Gilbert e Sanger dividiram o Prêmio Nobel de química em 1980 com Paul Berg pelo trabalho deles sobre ácidos nucleicos. Sanger (Seção 24.5B), que foi pioneiro no sequenciamento de proteínas, fora agraciado com outro Prêmio Nobel, em 1958, pela determinação da estrutura da insulina.

O sequenciamento dos fragmentos (normalmente chamados de fragmentos de restrição) pode ser realizado quimicamente ou com a ajuda de enzimas. O primeiro método químico foi introduzido por A. Maxam e W. Gilbert (ambos da Universidade de Harvard); o **método da terminação da cadeia (didesoxinucleotídeo)** foi introduzido no mesmo ano por F. Sanger (Universidade de Cambridge). Basicamente todo o sequenciamento de DNA é atualmente realizado utilizando-se uma versão automatizada do método da terminação da cadeia, o qual envolve reações enzimáticas e 2′,3′-didesoxinucleotídeos.

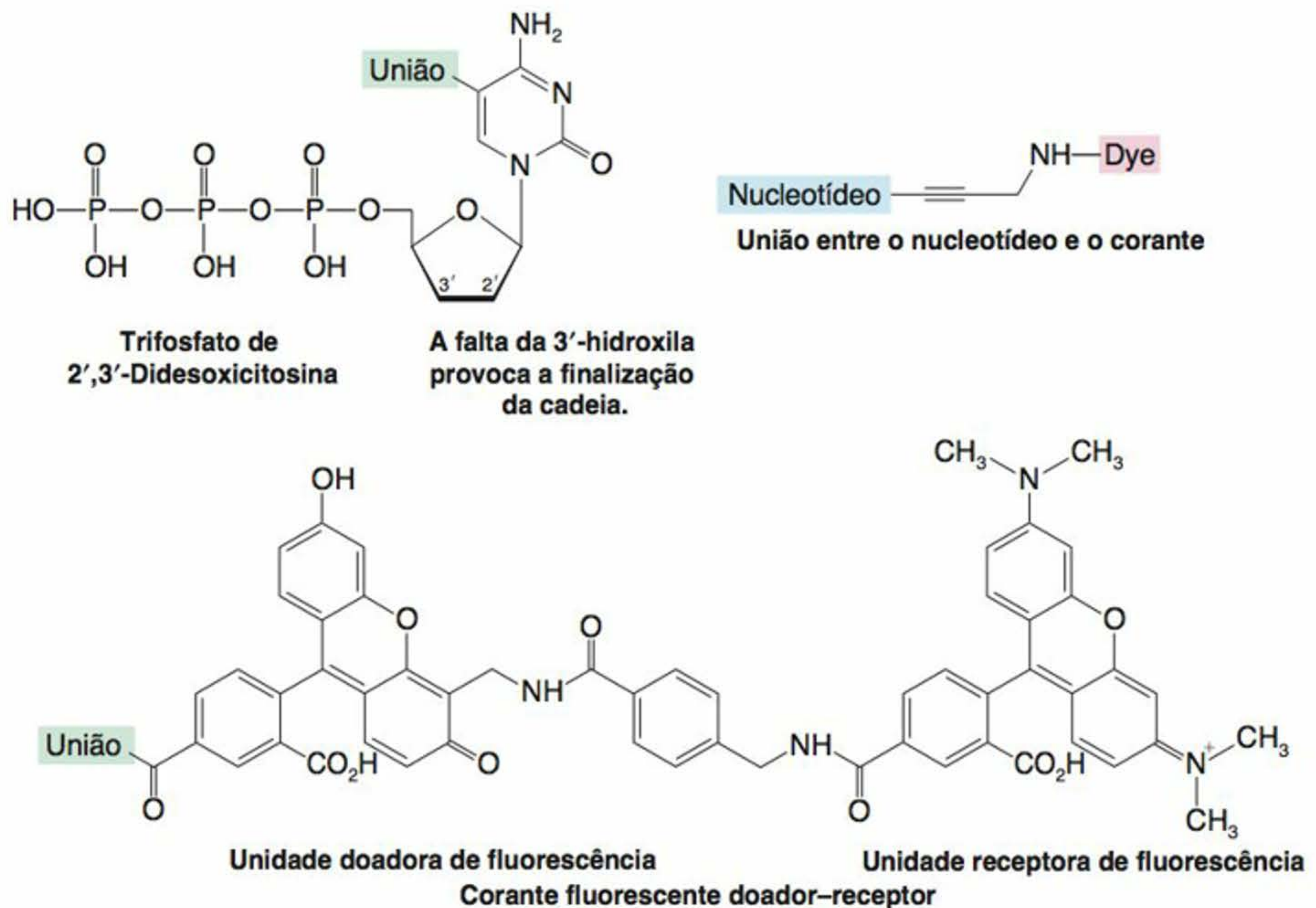
25.6A O Sequenciamento de DNA através do Método de Finalização da Cadeia (Didesoxinucleotídeo)

O método de finalização da cadeia para o sequenciamento de DNA envolve a replicação do DNA de maneira a gerar uma família de cópias parciais que diferem no comprimento por um par de bases. Essas cópias parciais do DNA pai são separadas de acordo com o comprimento, e a base terminal em cada filamento é detectada através de um marcador fluorescente ligado covalentemente.

A mistura de cópias parciais do DNA alvo é feita através do "envenenamento" de uma reação de replicação com uma baixa concentração de nucleotídeos artificiais. Os nucleotídeos artificiais finalizadores são as 2′,3′-didesoxi análogas dos quatro nucleotídeos naturais. Sem o 3′-hidroxil, cada 2′,3′-didesoxinucleotídeo incorporado é incapaz de formar uma ligação diéster fosfato entre o seu carbono 3′ e o próximo nucleotídeo que seria necessário para continuar a polimerização, e desse modo a cadeia termina. Uma vez que se emprega uma baixa concentração dos didesoxinucleotídeos, apenas ocasionalmente um didesoxinucleotídeo é incorporado aleatoriamente às cadeias em crescimento, e assim todas as moléculas de DNA de comprimentos essencialmente diferentes são sintetizadas a partir do DNA pai.

Cada didesoxinucleotídeo finalizador é marcado com um corante fluorescente que produz uma cor específica, dependendo da base carregada por aquele nucleotídeo finalizador. (Um método alternativo é marcar na molécula do DNA uma pequena sequência de oligonucleotídeos utilizada para iniciar a replicação do DNA específico, com corantes fluorescentes específicos, em vez dos didesoxinucleotídeos finalizadores, mas o método geral é o mesmo.) Um dos sistemas de corantes em uso (patenteado pela ABI) consiste em um cromóforo doador que é inicialmente excitado por laser, o qual então transfere a sua energia para uma unidade receptora que produz a fluorescência observada. O doador é preso ao didesoxinucleotídeo por uma união curta.

Uma união 2′,3′-didesoxinucleotídeo e uma unidade corante fluorescente como aquelas empregadas nas reações de sequenciamento de DNA com didesoxinucleotídeos contendo marcadores fluorescentes



A reação de replicação utilizada para gerar as cópias parciais de DNA é similar, mas não idêntica, ao método de reação em cadeia da polimerase (RCP) (Seção 25.8). No método de sequenciamento da didesoxi, emprega-se apenas uma sequência de um iniciador do DNA, e consequentemente apenas uma fita do DNA é copiada, enquanto na RCP dois iniciadores do DNA são utilizados e ambas as fitas são copiadas simultaneamente. Além disso, nas reações de sequenciamento as cadeias são deliberadamente finalizadas pela adição dos nucleotídeos de didesoxi.

A eletroforese capilar é o método mais comumente utilizado para separar a mistura de DNAs parciais resultante de uma reação de sequenciamento. A eletroforese capilar separa os DNAs com base no tamanho e na carga, permitindo que os nucleotídeos que diferem apenas no comprimento de uma base sejam resolvidos. A obtenção computadorizada dos dados de fluorescência à medida que as diferentes terminações de DNA passam pelo detector gera um cromatograma de quatro cores onde cada pico consecutivo representa uma molécula de DNA com um nucleotídeo a mais do que a molécula anterior. A cor de cada pico representa o nucleotídeo terminal naquela molécula. Uma vez que cada um dos tipos de bases didesoxi finalizadoras apresenta fluorescência de uma cor diferente, a sequência de nucleotídeos no DNA pode ser lida diretamente. Um exemplo de uma sequência de dados desse tipo de sistema é mostrado na Fig. 25.17.

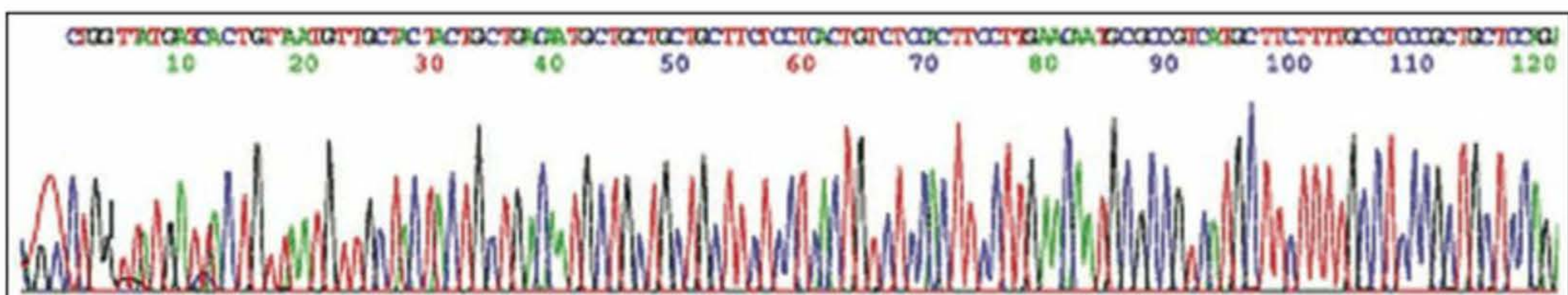


Figura 25.17 Exemplo de dados de um sequenciador automatizado de DNA. (*Cortesia de Applied Biosystems.*)

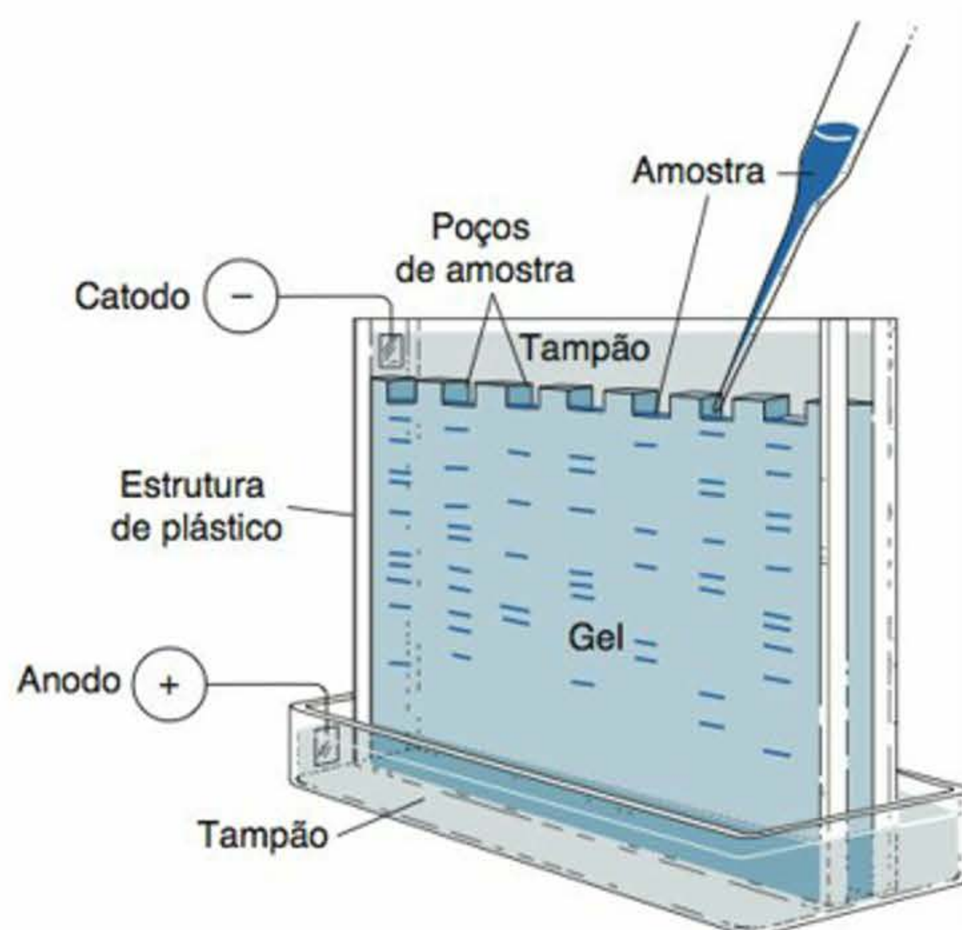


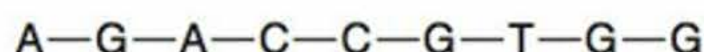
Figura 25.18 Um aparelho para eletroforese em gel. As amostras são aplicadas nas fendas na parte de cima do gel. A aplicação de uma diferença de potencial faz com que as amostras se movam. As amostras movem-se em linhas paralelas. (Reimpresso com permissão da John Wiley & Sons, Inc., de Voet, D. e Voet, J. G. *Biochemistry*, Second Edition. © 1995 Voet, D. e Voet, J. G.)

A utilização de métodos automatizados para o sequenciamento de DNA representa um aumento exponencial na velocidade sobre os métodos manuais que empregam eletroforese em gel de poliacrilamida em placas verticais (Fig. 25.18). Apenas alguns milhares de bases por dia (no máximo) podem ser sequenciadas por uma pessoa com a utilização do método manual. Hoje é possível para uma única máquina realizando análises em paralelo e continuamente sequenciar quase 3 milhões de bases por dia utilizando eletroforese capilar automatizada e detecção por fluorescência a laser. Como vantagem adicional, a facilidade de sequenciamento do DNA frequentemente torna mais fácil a determinação da sequência de uma proteína por meio da sequência de parte ou de todo o gene correspondente, em vez de sequenciar a própria proteína (veja a Seção 24.5).

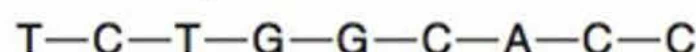
O desenvolvimento de métodos de alto rendimento para o sequenciamento de DNA é grandemente responsável pelo notável sucesso atingido no Projeto Genoma Humano. O sequenciamento dos 3 bilhões de pares de bases no genoma humano jamais seria completado antes de 2003, ano do cinquentenário da elucidação da estrutura do DNA por Watson e Crick, se os métodos de sequenciamento de alto rendimento não existissem.*

25.7 Síntese de Laboratório de Oligonucleotídeos

Os oligonucleotídeos sintéticos são necessários para uma variedade de propósitos. Um dos usos mais comuns e importantes dos oligonucleotídeos sintéticos é como iniciadores para o sequenciamento do ácido nucleico e para a RCP (Seção 25.8). Outra aplicação importante é na pesquisa e no desenvolvimento de **oligonucleotídeos antissensos**, que têm potencial no tratamento de diversas doenças. Um oligonucleotídeo antissenso é aquele que tem uma sequência complementar àquela codificadora em uma molécula de DNA ou de RNA. Os oligonucleotídeos sintéticos que se ligam fortemente às sequências do DNA ou do RNAm de um vírus, de uma bactéria ou de outra condição de doença podem ser capazes de anular a expressão da proteína-alvo associada com aquelas condições. Por exemplo, se a porção senso do DNA em um gene é



o oligonucleotídeo antissenso correspondente será lido como



A capacidade de desativar genes específicos dessa maneira é uma grande promessa da medicina. Muitos vírus e bactérias, durante seus ciclos de vida, utilizam um método seme-

*A página na internet do Projeto Genoma Humano do Departamento de Energia dos Estados Unidos fornece uma riqueza de fontes para informações adicionais: www.ornl.gov/hgmis/.

lhante a esse para regular alguns de seus próprios genes. Portanto, a esperança é sintetizar oligonucleotídeos antissenso que procuram e destroem vírus nas células de uma pessoa ligando-se a sequências cruciais do DNA ou RNA viral. A síntese de tais oligonucleotídeos é uma área ativa da pesquisa na atualidade e está direcionada para muitas doenças viróticas, incluindo a AIDS, bem como o câncer de pulmão e outras formas de câncer.

Os métodos atuais para a **síntese de oligonucleotídeos** são similares àqueles utilizados para sintetizar proteínas, incluindo o uso de técnicas automatizadas na fase sólida (Seção 24.7D). Um nucleotídeo apropriadamente protegido está ligado a uma fase sólida chamada de "vidro de porosidade controlada", ou CPG (Fig. 25.19), através de uma ligação que pode em última instância ser quebrada. O próximo nucleotídeo, protegido na forma de um **fosforamidito**, é adicionado, e o acoplamento é realizado através de um agente acoplador, geralmente o 1,2,3,4-tetrazol. O triéster fosfito que resulta do acoplamento é oxidado ao triéster fosfato com iodo, produzindo uma cadeia que foi aumentada em um nucleotídeo. O grupo **dimetoxitritila (DMTr)** utilizado para proteger a extremidade 5′ do nucleotídeo adicionado é removido por tratamento com ácido, e as etapas de **acoplamento**, **oxidação**, **destritilação**, mostradas na Fig. 25.19, são repetidas. (Todas as etapas são realizadas em solventes não aquosos.) O processo pode ser repetido no mínimo 50 vezes mediante o emprego de sintetizadores automáticos, e o tempo para um ciclo completo é de 40 minutos ou menos. A síntese é monitorada através de detecção espectrofotométrica do cátion dimetoxitritila à medida que ele é liberado em cada ciclo (muito semelhante ao monitoramento da liberação do Fmoc na síntese de peptídeo na fase sólida). Após a síntese do oligonucleotídeo desejado, ele é liberado do suporte sólido e os vários grupos protetores, incluindo aqueles nas bases, são removidos.

25.8 A Reação em Cadeia da Polimerase

A **reação em cadeia da polimerase (RCP)** é um método extraordinariamente simples e eficiente para multiplicar exponencialmente (amplificando) o número de cópias de uma molécula de DNA. Começando com até mesmo uma única molécula de DNA, a RCP pode gerar 100 bilhões de cópias em uma única tarde. A reação é fácil de ser realizada: ela requer apenas uma amostra minúscula do DNA alvo (quantidades da ordem de picogramas são suficientes), um suprimento do reagente trifosfato de nucleotídeo e iniciadores para construir o novo DNA, a DNA polimerase para catalisar a reação e um dispositivo chamado de termociclador para controlar a temperatura da reação e repetir automaticamente a reação. A RCP tem tido um grande impacto na biologia molecular. Talvez o seu papel mais importante tenha sido no sequenciamento do genoma humano (Seções 25.6 e 25.9), mas agora virtualmente todos os aspectos da pesquisa envolvendo DNA envolvem a RCP em algum momento.

Um dos objetivos iniciais no desenvolvimento da RCP era a sua utilização para aumentar a velocidade e a efetividade do diagnóstico pré-natal da anemia falciforme (Seção 24.6B). Ela agora está sendo aplicada para o diagnóstico pré-natal de várias outras doenças genéticas, incluindo a distrofia muscular e a fibrose cística. Dentre as doenças infecciosas, a RCP vem sendo empregada para detectar o citomegalovírus e os vírus que provocam a AIDS, certos cânceres cervicais, a hepatite, o sarampo e a doença de Epstein–Barr.

A RCP é também o suporte principal nas ciências forenses, onde ela pode ser utilizada para copiar o DNA de traços de amostra de sangue ou de sêmen ou de um cabelo deixado na cena de um crime. Ela é também utilizada na biologia evolutiva e na antropologia, onde o DNA de interesse pode vir de um mamute peludo de 40.000 anos ou de um tecido de uma múmia. Ela é igualmente empregada para ligar famílias a parentes perdidos (veja o texto na abertura deste capítulo). Quase não existe área com importância biológica que, de alguma forma, não tenha aplicação para a RCP.



Mullis foi laureado com o Prêmio Nobel de química pelo seu trabalho em 1993.

A RCP foi inventada por Kary B. Mullis e desenvolvida por ele e seus colaboradores na Cetus Corporation. O método emprega a enzima DNA polimerase, descoberta em 1955 por Arthur Kornberg e associados na Universidade de Stanford. Nas células vivas, as DNA polimerases ajudam a reparar e replicar o DNA. A RCP faz uso de uma propriedade específica das DNA polimerases: sua capacidade para ligar nucleotídeos adicionais a um oligonucleo-

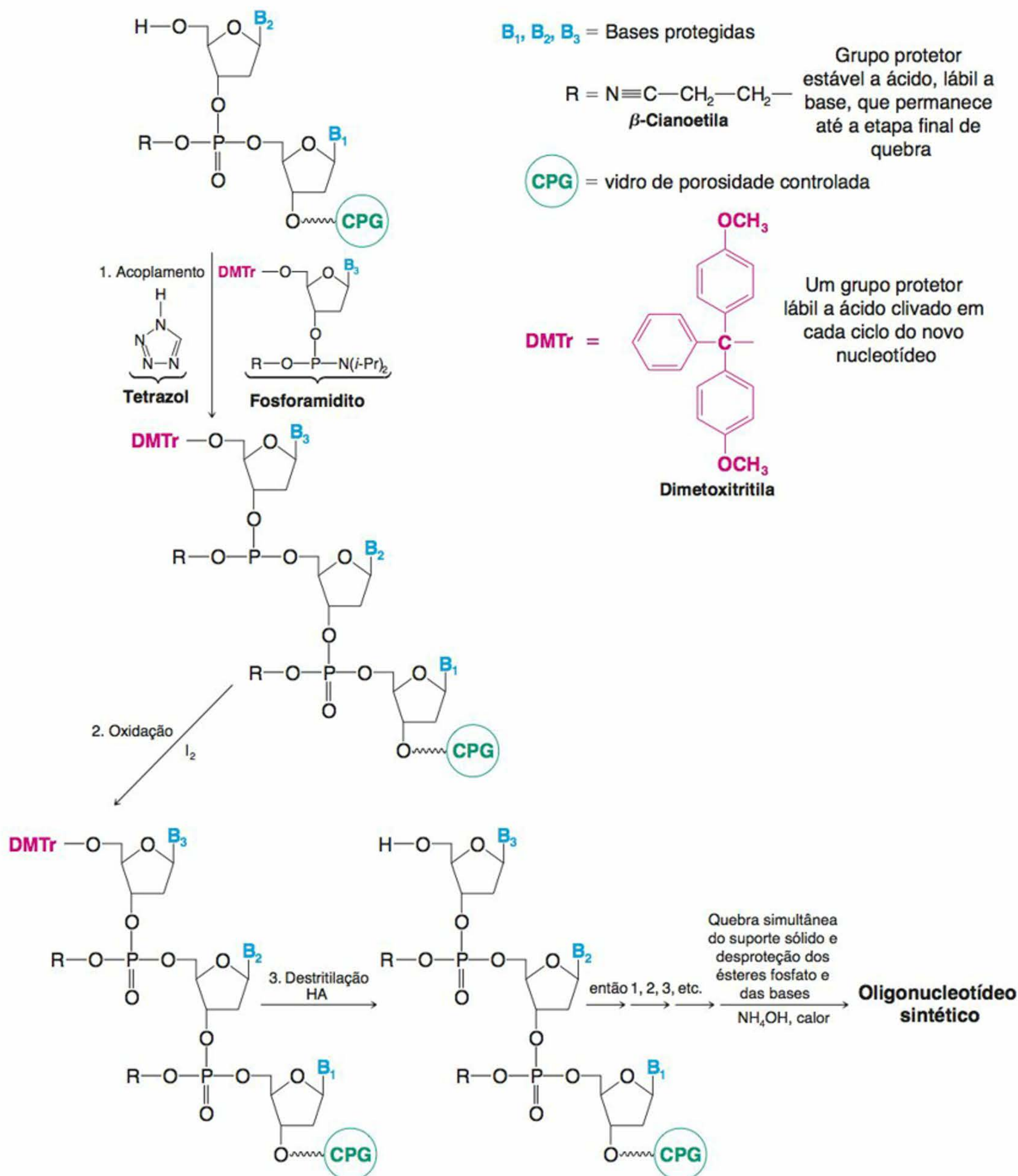


Figura 25.19 As etapas envolvidas na síntese automatizada de oligonucleotídeos utilizando o método de acoplamento com fosforamidito.

tídeo "iniciador" curto quando este iniciador está ligado a uma fita complementar do DNA, chamada de modelo. Os nucleotídeos são ligados à extremidade 3′ do iniciador, e o nucleotídeo que a polimerase liga será aquele que é complementar à base na posição adjacente na fita modelo. Se o nucleotídeo modelo adjacente é G, a polimerase adiciona C ao iniciador; se o nucleotídeo modelo é A, então a polimerase adiciona T, e assim por diante. A polimerase

repete esse processo inúmeras vezes, enquanto os nucleotídeos (como trifosfatos) necessários estejam presentes na solução, até que ele atinja a extremidade 5′ do modelo.

A Fig. 25.20 mostra um ciclo da RCP. O DNA alvo, um suprimento de monômeros trifosfato de nucleotídeo, a DNA polimerase e os iniciadores de oligonucleotídeo apropriados (uma sequência iniciadora para cada sentido 5′ → 3′ do DNA alvo de dupla fita) são adicionados a um pequeno recipiente de reação. A mistura é aquecida brevemente a aproximadamente 90°C para separar as fitas de DNA (desnaturação); ela é resfriada para 50–60°C para permitir que as sequências iniciadoras e a DNA polimerase se liguem a cada uma das fitas separadas (anelação); e ela é aquecida a aproximadamente 70°C para estender cada fita através de uma condensação catalisada pela polimerase dos monômeros trifosfato de nucleotídeo complementares a fita do DNA pai. Outro ciclo da RCP começa com aquecimento para separar a nova coleção de moléculas de DNA em fitas únicas, seguido de resfriamento para a etapa de anelação, e assim por diante.

Cada ciclo, que leva apenas alguns minutos, dobra a quantidade de DNA alvo que existia antes daquela etapa (Fig. 25.21). O resultado é um aumento exponencial na quantidade de DNA ao longo do tempo. Após *n* ciclos, o DNA terá sido replicado 2^n vezes — após 10 ciclos existe aproximadamente 1000 vezes mais DNA, após 20 ciclos, aproximadamente 1 milhão de vezes mais, e assim por diante. Os termocicladores podem realizar aproximadamente 20 ciclos de RCP por hora, resultando em bilhões de cópias de DNA em uma única tarde.

Cada aplicação da RCP requer iniciadores com 10–20 nucleotídeos de comprimento e cujas sequências são complementares para encurtar sequências convenientemente localizadas que acompanham a sequência do DNA alvo. A sequência iniciadora é também escolhida de forma que ela esteja próxima a sítios que são quebráveis com enzimas de

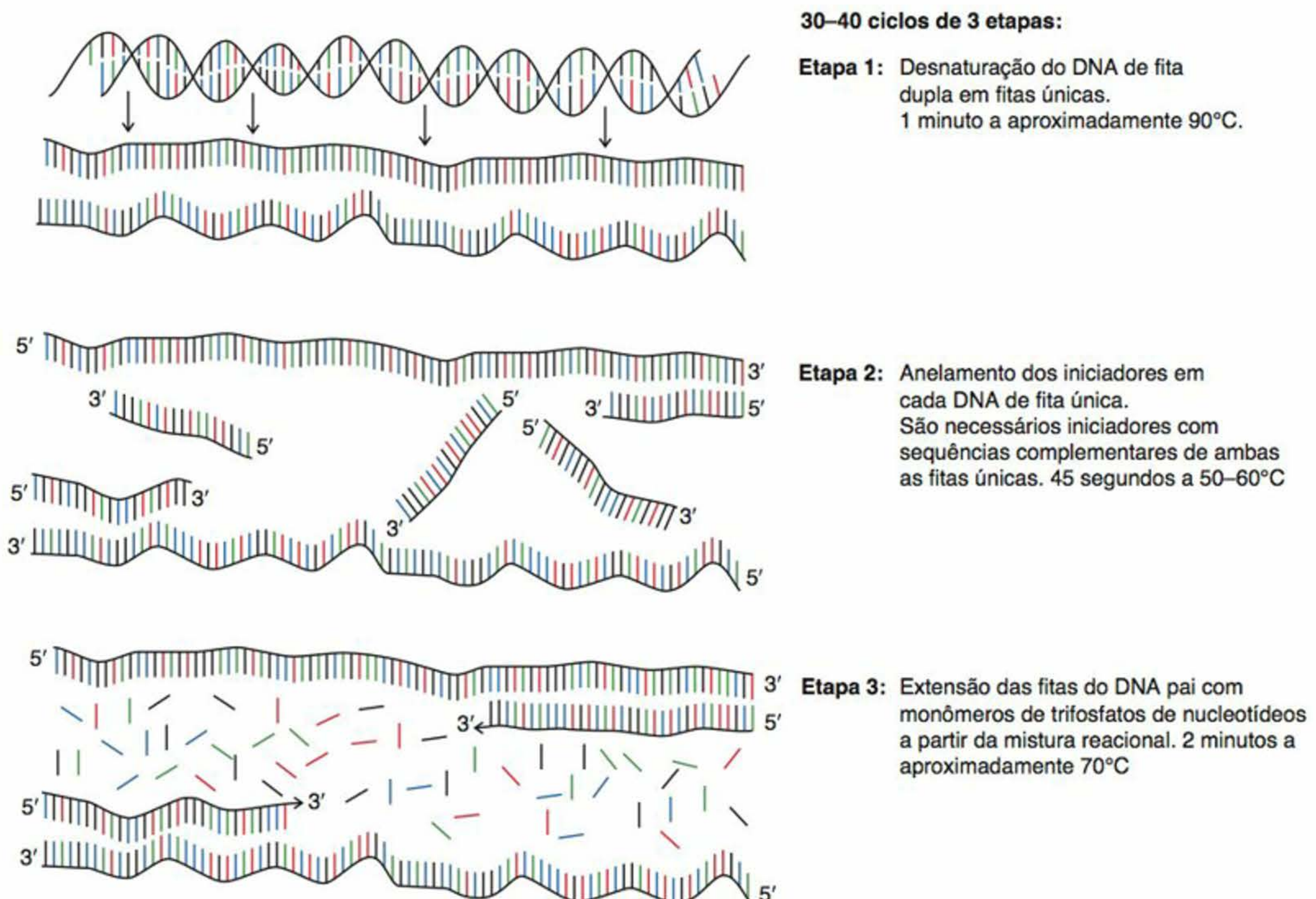
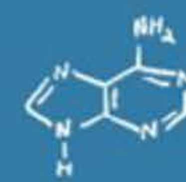


Figura 25.20 Um ciclo da RCP. O aquecimento separa as fitas do DNA do alvo para fornecer dois modelos de fita única. Os iniciadores que têm a missão de complementar as sequências de nucleotídeos acompanhando os alvos fixam-se em cada fita. A DNA polimerase, na presença dos trifosfatos de nucleotídeos, catalisa a síntese de duas partes do DNA, cada uma idêntica ao DNA alvo original. (*Utilizado com permissão de Andy Vierstraete, Universidade de Ghent.*)



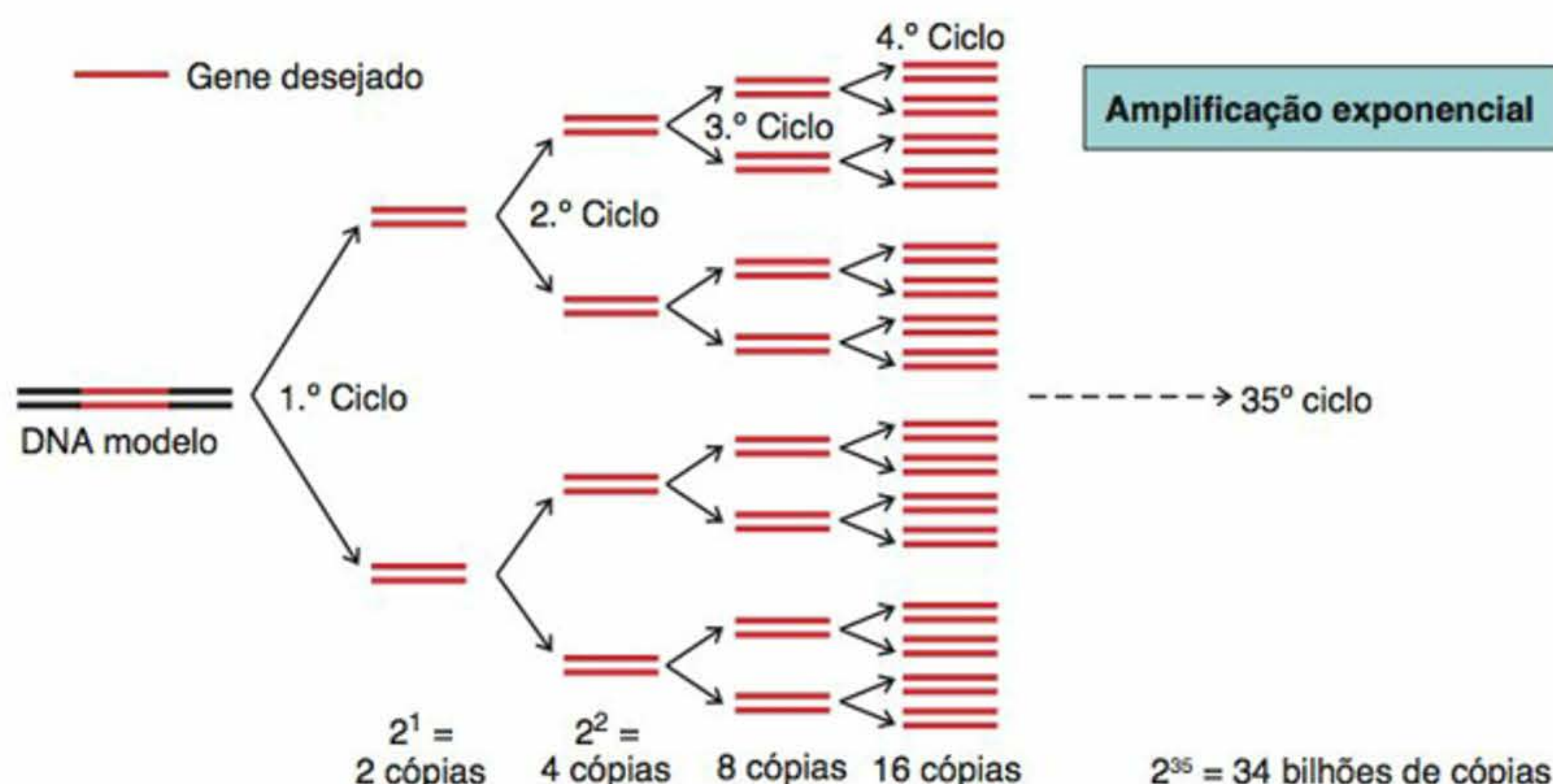


Figura 25.21 Cada ciclo da RCP duplica o número de cópias das regiões-alvo. (*Utilizado com permissão de Andy Vierstraete, Universidade de Ghent.*)

restrição. Uma vez que o pesquisador determina a sequência iniciadora de que necessita, os iniciadores são geralmente adquiridos de fornecedores comerciais que os sintetizam por encomenda utilizando métodos de síntese de oligonucleotídeos em fase sólida semelhantes àquele descrito na Seção 25.7.

Como um adendo intrigante à história da RCP, ocorre que a combinação cruzada entre diferentes campos de pesquisa ajudou enormemente no desenvolvimento dos atuais métodos de RCP. Em especial, a descoberta das extremoenzimas, que são enzimas de organismos que vivem em ambientes de temperatura elevada, tem sido de grande utilidade. As DNA polimerases hoje normalmente utilizadas na RCP são formas estáveis ao calor derivadas de bactérias termofílicas. Polimerases como a Taq polimerase, da bactéria *Thermus aquaticus*, encontradas em lugares como gêiseres (fontes termais), e Vent_R^{TM}, de bactérias que vivem próximo a fontes hidrotermais no fundo do mar, são utilizadas. A utilização de extremoenzimas polimerases facilita a RCP permitindo o emprego de temperaturas elevadas na etapa de fusão do DNA sem a preocupação da desnaturação da enzima polimerase naquele momento. Desse modo, todos os materiais podem estar presentes na mistura reacional ao longo de todo o processo. Além disso, a utilização de uma temperatura mais elevada durante a extensão da cadeia também leva a maiores velocidades de reação. (Veja em "A Química de … Reduções Estereosseletivas de Grupos Carbonila", Seção 12.3C, para outro exemplo da utilização de enzimas de altas temperaturas.)



Bactérias termofílicas crescendo em fontes quentes como essas no Parque Nacional de Yellowstone (Estados Unidos) produzem enzimas estáveis ao calor chamadas de extremoenzimas, que vêm se mostrando úteis em diversos processos químicos.

25.9 O Sequenciamento do Genoma Humano: Um Livro de Instruções para as Moléculas da Vida

O anúncio por cientistas do Projeto Genoma Humano e da Celera Genomics Company, em junho de 2000, de que o sequenciamento de aproximadamente 3 bilhões de pares de bases no genoma humano estava completo marcou a realização de um dos mais importantes e ambiciosos esforços científicos jamais realizados. Para realizar esse feito foram coletados

dados de milhares de cientistas ao redor do mundo utilizando ferramentas incluindo a RCP (Seção 25.8), as reações de sequenciamento pelo método de finalização da cadeia (Seção 25.6), a eletroforese capilar, a fluorescência induzida por laser e supercomputadores. O produto final foi uma transcrição de nossos cromossomos que poderia ser chamada de livro de instruções para as moléculas da vida.



"Esta estrutura possui características novas, as quais são de importância biológica considerável." James Watson, um dos cientistas que determinaram a estrutura do DNA.

Mas o que as instruções no genoma dizem? Como podemos fazer o melhor uso das instruções moleculares para a vida? Dos aproximadamente 35.000 genes em nosso DNA, a função de apenas uma pequena porcentagem dos genes é entendida. A descoberta de genes que podem ser utilizados para beneficiar a nossa condição humana e os meios químicos para ativá-los ou desativá-los representam algumas das maiores oportunidades e desafios para os cientistas de hoje e do futuro. O sequenciamento do genoma foi apenas o início da história.

À medida que essa história tem seus desdobramentos, os químicos continuarão a adicionar aos arquivos moleculares os compostos utilizados para sondar nosso DNA. Microchips de DNA com 10.000 ou mais sequências de diagnóstico curto de DNA quimicamente ligados à sua superfície em matrizes predefinidas serão utilizados para testar amostras de DNA para identificação de milhares de possíveis condições genéticas em um único ensaio. Com o mapa do nosso genoma em mãos, grandes bibliotecas de medicamentos em potencial serão testadas contra alvos genéticos para descobrir mais moléculas que possam tanto promover como inibir a expressão dos produtos de genes-chave. O sequenciamento do genoma também acelerará o desenvolvimento de moléculas que interagem com proteínas, os produtos da expressão do gene. O conhecimento da sequência do genoma apressará a identificação dos códigos de genes de proteínas interessantes, permitindo assim que essas proteínas sejam expressas em quantidades virtualmente ilimitadas. Dispondo de um amplo suprimento de proteínas-alvo, os desafios de interpretar as estruturas tridimensionais de proteínas e de entender suas funções serão também superados com mais facilidade. A otimização das estruturas de pequenas moléculas orgânicas que interagem com as proteínas também ocorrerá com maior rapidez porque as proteínas-alvo dessas moléculas estarão mais rapidamente disponíveis e em maior quantidade. Não há dúvidas de que o ritmo da pesquisa para desenvolver moléculas orgânicas novas e úteis para a interação com genes e proteínas-alvo aumentará espetacularmente uma vez que o genoma foi sequenciado. O potencial para utilizar nossa criatividade química nos campos da genômica e da proteômica é imenso.

Termos e Conceitos Fundamentais

Os principais termos e conceitos que estão realçados ao longo do capítulo **impressos em negrito azul** estão definidos no glossário (ao final de cada volume).

Problemas

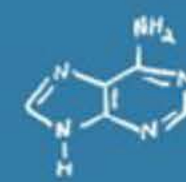
ESTRUTURA DE ÁCIDOS NUCLEICOS

25.12 Escreva a estrutura do dinucleotídeo G–C de um RNA no qual G possui um grupo hidroxi livre na posição 5′ e C tem um grupo hidróxido livre na posição 3′.

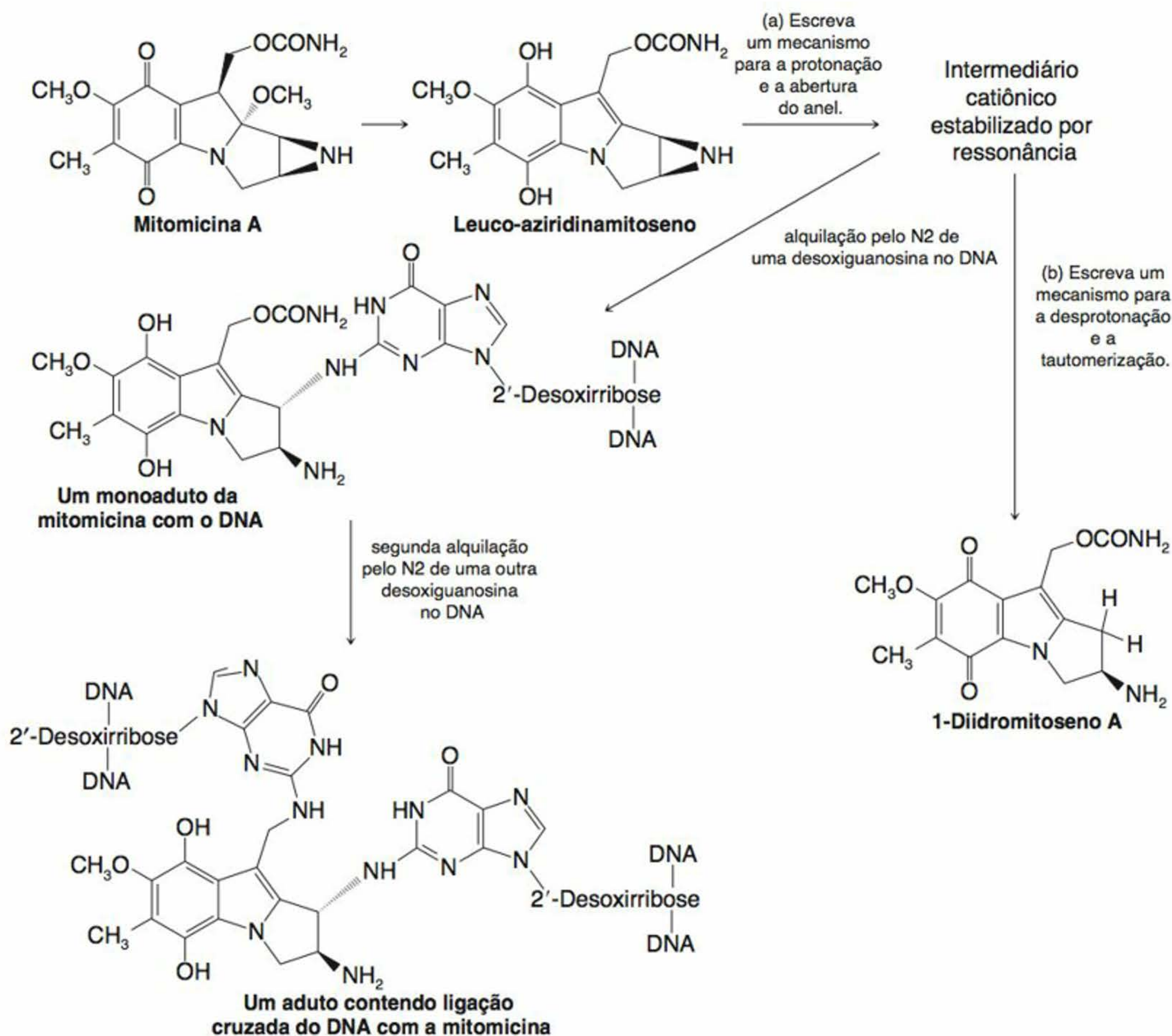
25.13 Escreva a estrutura do dinucleotídeo T–A de um RNA no qual T possui um grupo hidroxi livre na posição 5′ e A tem um grupo hidróxido livre na posição 3′.

25.14 Presume-se que o exemplo de uma reação de nucleosidação de silyl–Hilbert–Johnson apresentado na Seção 25.3 envolve um cátion ribosil intermediário que é estabilizado por interações intramoleculares envolvendo o grupo benzoíla no C2. Esse intermediário bloqueia o ataque da base heterocíclica pelo lado α do anel da ribose, mas permite o ataque pelo lado β, necessário para a formação do produto desejado. Proponha uma estrutura para o intermediário catiônico ribosil que explique a ligação estereosseletiva da base.

25.15 **(a)** A mitomicina é um antibiótico antitumoral utilizado clinicamente que age interrompendo a síntese do DNA através de reações formadoras de ligações covalentes com a desoxiguanosina no DNA. Maria Tomasz (Hunter College) e outros mostraram que a alquilação do DNA pela mitomicina ocorre através de uma série complexa de etapas mecanísticas. O processo começa com a redução do anel quinona na mitomicina a sua forma hidroquinona, seguida da eliminação do metanol do anel adjacente para formar um intermediário chamado de leuco-aziridinamitoseno.

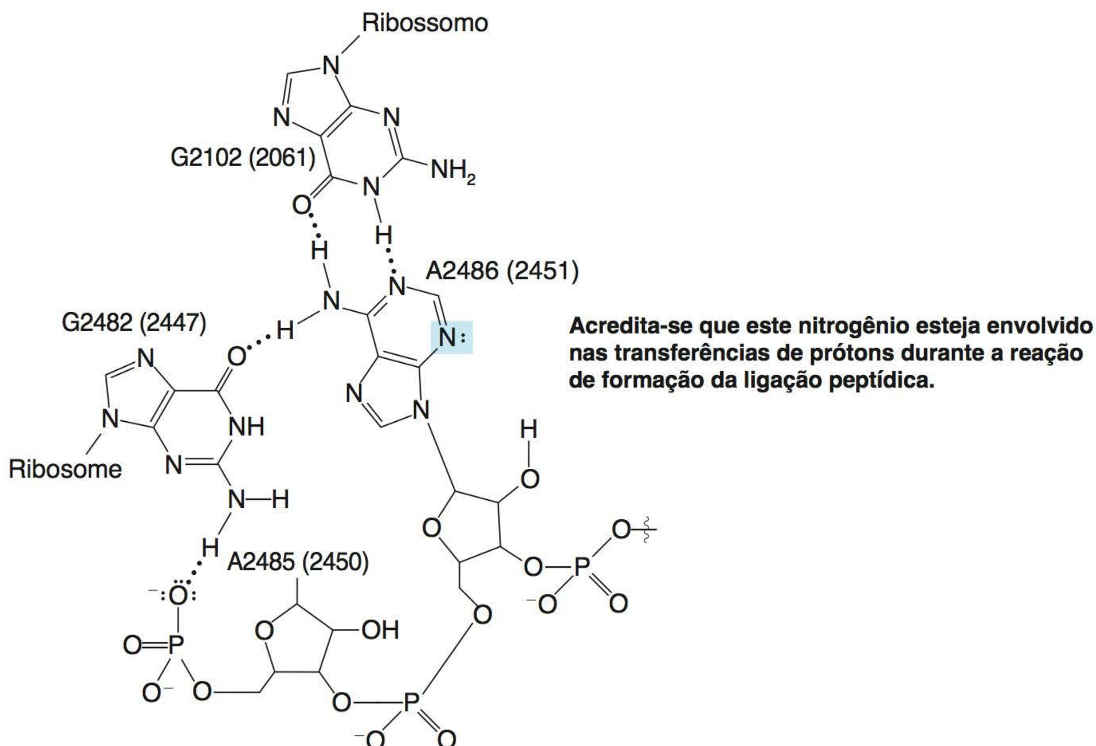


Um dos caminhos pelos quais o leuco-aziridinamitoseno alquila o DNA envolve a protonação e a abertura do anel aziridina de três membros, produzindo um cátion intermediário que é estabilizado por ressonância pelo grupo hidroquinona. O ataque ao cátion pelo N2 de um resíduo de desoxiguanosina leva ao DNA monoalquilado como produto, como mostrado no esquema a seguir. Escreva um mecanismo detalhado que mostre como a abertura do anel ocorre, incluindo as formas de ressonância para o cátion intermediário, seguido pelo ataque nucleofílico pelo DNA. (As ligações cruzadas intra e interfitas do DNA podem ainda ocorrer através da reação de outro resíduo da desoxiguanosina para deslocar o grupo carbamoíla do monoaduto mitoseno-DNA. Um aduto de ligação cruzada também é mostrado.) **(b)** O 1-diidromitoseno A é algumas vezes formado a partir do cátion intermediário no item (a) através da perda de um próton e de uma tautomerização. Proponha um mecanismo detalhado para a formação do 1-diidromitoseno A a partir do cátion estabilizado por ressonância do item (a).



25.16 Como descrito na Seção 25.5B, acredita-se que a catálise ácido–base seja o mecanismo pelo qual os ribossomos catalisam a formação das ligações peptídicas no processo da translação da proteína. A chave para essa proposta é a assistência pelo nitrogênio N3 (destacado no esquema adiante) de uma adenina próxima no ribossomo para a remoção de um próton do grupo α-amino do aminoácido que está sendo adicionado à cadeia peptídica em crescimento (Fig. 25.14). A capacidade desse grupo adenina para remover o próton é, por sua vez, aparentemente facilitada pela circulação da carga possibilitada por outros grupos vizinhos no ribossomo. A constelação desses grupos é mostrada no esquema. Desenhe as setas curvas para indicar a formação de uma forma de ressonância onde o grupo adenina contenha uma carga formal negativa, facilitando assim a remoção do próton do grupo α-amino do aminoácido.

(Evidentemente, a verdadeira estrutura eletrônica desses grupos não é exatamente representada por uma forma individual de ressonância. Um híbrido ponderado das estruturas ressonantes com base na estabilidade reflete melhor a verdadeira estrutura.)



Problemas para Trabalho em Grupo

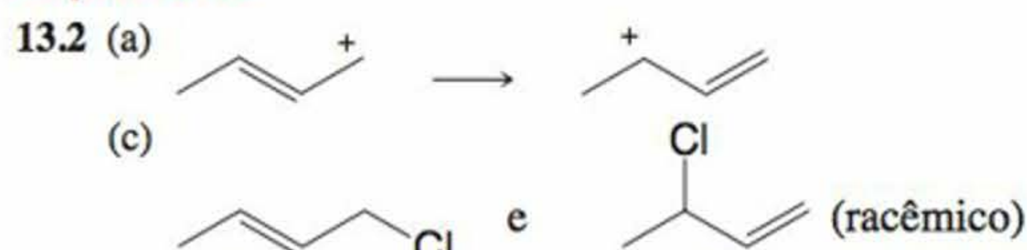
Pesquisas sugerem que a expressão de determinados genes é controlada pela conversão de algumas bases citosina no genoma da 5-metilcitosina por uma enzima chamada de DNA metiltransferase. A metilação da citosina pode ser uma maneira pela qual alguns genes são desativados à medida que as células se diferenciam durante o crescimento e o desenvolvimento. Ela pode também ter um papel em alguns processos cancerígenos e na defesa do genoma contra DNAs estranhos como os de genes de vírus. A determinação do nível de metilação no DNA é um processo analítico importante. Um método para determinar a metilação da citosina é conhecido como RCP específica de metilação. Essa técnica exige que todas as citosinas não metiladas em uma amostra de DNA sejam convertidas em uracila através da desaminação do grupo amino do C4 nas citosinas não metiladas. Isto é realizado através do tratamento do DNA com hidrogenossulfito de sódio ($NaHSO_3$), formando um produto de adição de hidrogenossulfito com seus resíduos de citosina não metilada. Os sulfonatos de citosina obtidos são então submetidos à hidrólise sob condições que convertam o grupo amino no C4 em um grupo carbonila, produzindo um sulfonato de uracila. Finalmente, o tratamento com base provoca a eliminação do grupo sulfonato, obtendo-se a uracila. O DNA modificado é então amplificado através da RCP utilizando iniciadores desenvolvidos para distinguir o DNA contendo citosina metilada daquele em que a citosina foi convertida em uracila.

Escreva os mecanismos detalhados para as reações empregadas para converter a citosina em uracila através da sequência de etapas descritas anteriormente.

Capítulo 13

13.2 (a)

(c)



13.6 (b) O 1,4-ciclo-hexadieno e o 1,4-pentadieno são dienos isolados.

13.15 (a) 1,4-Dibromobutano + *t*-BuOK, e aquecimento;

(g) HC≡CCH=CH_2 + H_2, Ni_2B (P-2).

13.19 (a) 1-buteno + *N*-bromossuccinamida, então *t*-BuOK e aquecimento; (e) ciclopentano + Br_2, *h*ν, então *t*-BuOK e aquecimento, então *N*-bromossuccinamida.

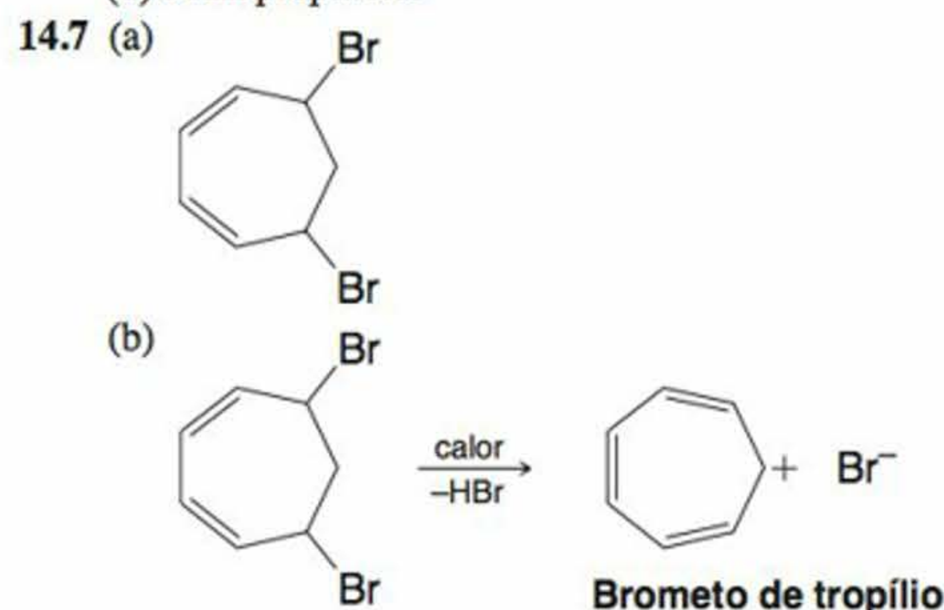
13.42 O aduto endo é menos estável do que o exo, mas é formado mais rapidamente a 25°C. A 90°C a reação de Diels–Alder torna-se reversível, um equilíbrio é estabelecido e o aduto exo, mais estável, é o produto principal.

Capítulo 14

14.1 (a) Ácido 4-bromobenzoico (ou ácido *p*-bromobenzoico)
(b) 2-Benzil-1,3-ciclo-hexadieno
(c) (2-cloro-2-pentil)benzeno
(d) Fenil propil éter

14.7 (a)

(b)



Brometo de tropílio

Estes resultados sugerem que a ligação no brometo de tropílio é iônica; isto é, ela consiste em um íon tropílio positivo e um íon brometo negativo.

14.9 O cátion ciclopropenila.

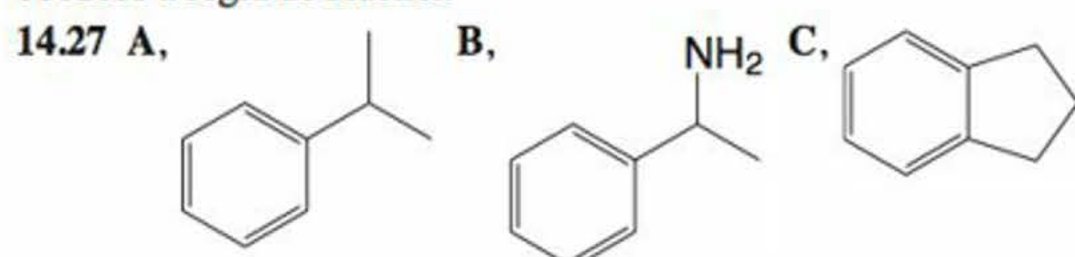
14.15 **A**, *o*-Bromotolueno; **B**, *p*-bromotolueno; **C**, *m*-bromotolueno; **D**, brometo de benzila.

14.23 A regra de Hückel deve se aplicar tanto ao pentaleno quanto ao heptaleno. A antiaromaticidade do pentaleno pode ser atribuída ao fato de ele ter 8 elétrons π. A falta de aromaticidade do heptaleno pode ser atribuída ao fato de ele ter 12 elétrons π. Nem 8 nem 12 são números de Hückel.

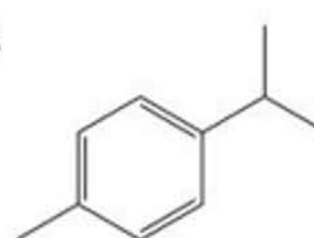
14.25 O grupo —CH_2— em ponte faz com que o sistema de anel de 10 elétrons π (a seguir) torne-se plano. Isso permite que o anel se torne aromático.

14.28 (a) O ânion ciclo-heptatrienila tem 8 elétrons π e não obedece à regra de Hückel; o ânion ciclononatrienila com 10 elétrons π obedece à regra de Hückel.

14.27 **A**, **B**, **C**,



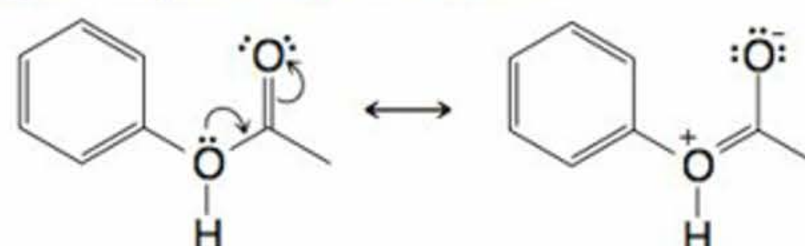
14.33 **F**,



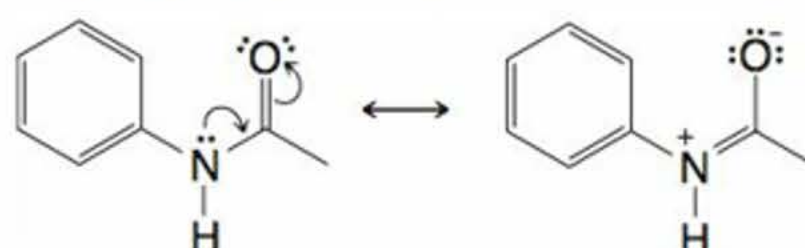
Capítulo 15

15.6 Se o grupo metila não tivesse um efeito orientador no eletrófilo que está entrando, esperaríamos obter os produtos em quantidades puramente estatísticas. Uma vez que existem dois átomos de hidrogênio orto, dois átomos de hidrogênio meta e um hidrogênio para, esperaríamos obter 40% orto (2/5), 40% meta (2/5) e 20% para (1/5). Portanto, esperaríamos que apenas 60% da mistura de mononitrotoluenos tivesse o grupo nitro nas posições orto ou para. E esperaríamos obter 40% de *m*-nitrotolueno. Na realidade, obtemos 96% de *o*- e *p*-nitrotoluenos combinados e apenas 4% de *m*-nitrotolueno. Esse resultado mostra o efeito orientador orto-para do grupo metila.

15.9 (b) As estruturas como as que são vistas a seguir competem com o anel benzênico pelos elétrons do oxigênio, tornando-os menos disponíveis para o anel benzênico.

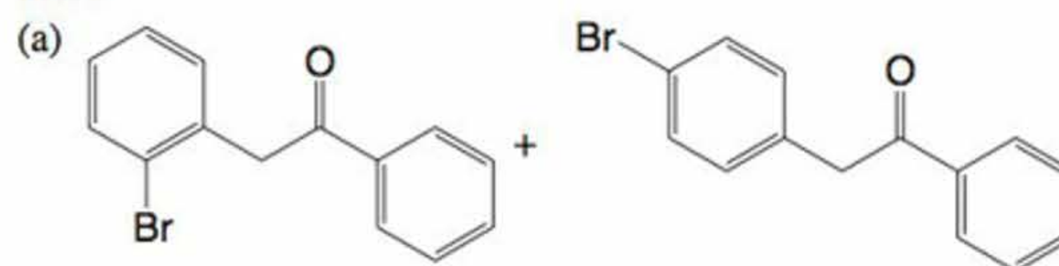


(d) As estruturas como as que são vistas a seguir competem com o anel benzênico pelos elétrons do nitrogênio, tornando-os menos disponíveis para o anel benzênico.

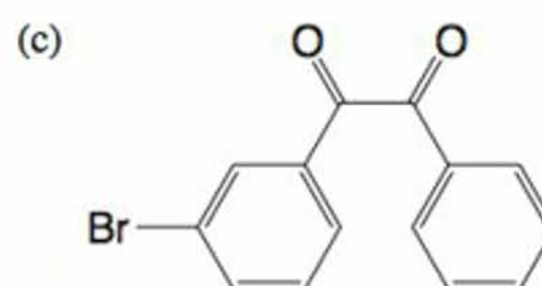


15.32

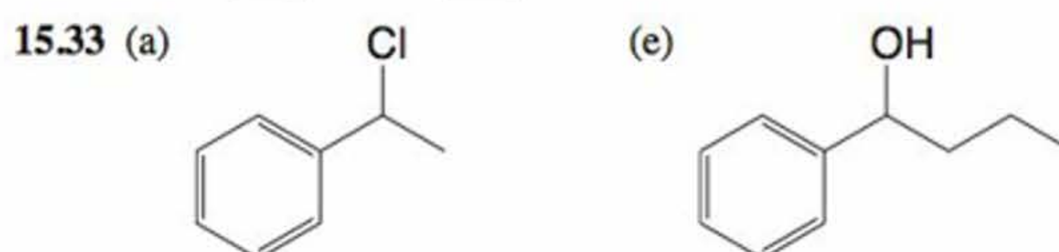
(a)



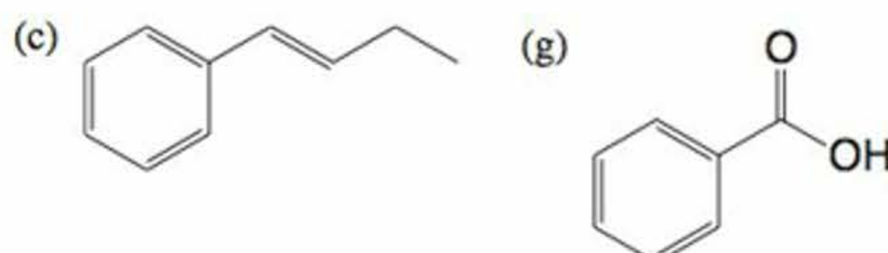
(c)



15.33 (a) (e)



(c) (g)



Capítulo 16

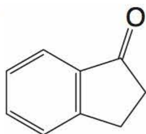
16.2 (a) 1-Pentanol; (c) pentanal; (e) álcool benzílico.

16.6 Um íon hidreto.

16.7 (b) $CH_3CH_2Br + (C_6H_5)_3P$, então base forte, então $C_6H_5COCH_3$; (d) CH_3I + $(C_6H_5)_3P$, então base forte, então ciclopentanona; (f) $CH_2 = CHCH_2Br$ + $(C_6H_5)_3P$, então base forte, então C_6H_5CHO.

16.20 (a) $CH_3CH_2CH_2OH$; (c) $CH_3CH_2CH_2OH$ (h) $CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$; (j) $CH_3CH_2CO_2^-NH_4^+$ + Ag↓ (l) $CH_3CH_2CH{=}NNHCONH_2$; (n) $CH_3CH_2CO_2^-$

16.46 **X** é



16.47 **Y** é a 1-fenil-2-butanona; **Z** é a 4-fenil-2-butanona.

Capítulo 17

17.3 (a) CH_2FCO_2H; (c) CH_2ClCO_2H; (e) $CH_3CH_2CHFCO_2H$; (c)



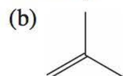
17.6 (a) $C_6H_5CH_2Br$ + Mg em dietil éter, então CO_2, então H_3O^+; (c) $CH_2{=}CHCH_2Br$ + Mg em dietil éter, então CO_2, então H_3O^+.

17.7 (a), (c) e (e).

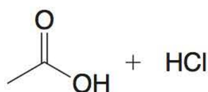
17.9 Na carboxila do ácido benzoico.

17.14 (a) $(CH_3)_3CCO_2H$ + $SOCl_2$, então NH_3, então P_4O_{10}, aquecimento;

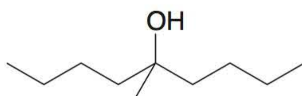
(b)



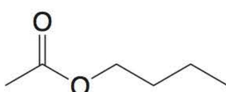
17.22 (a)



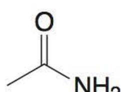
(b)



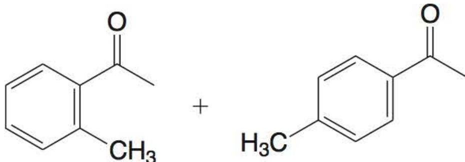
(c)



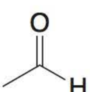
(d)



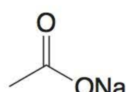
(e)



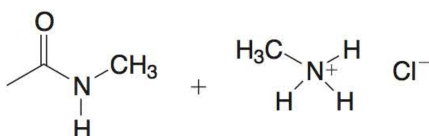
(f)



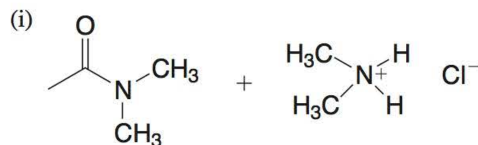
(g)



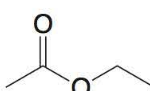
(h)



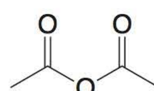
(i)



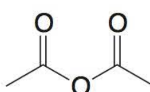
(j)



(k)



(l)



17.46 (a) Succinato de dietila; (c) fenilacetato de etila; (e) cloroacetato de etila.

17.47 **X** é o malonato de dietila.

Capítulo 18

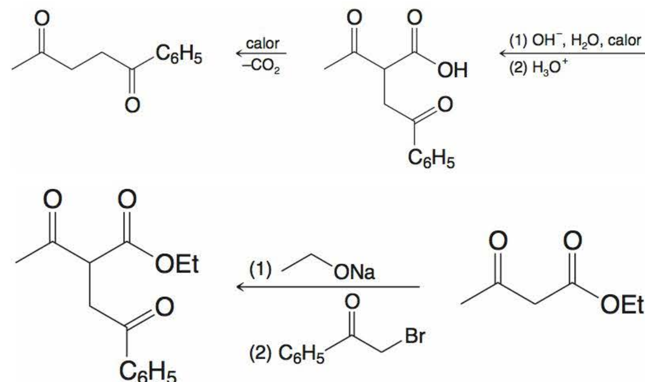
18.1 A forma enólica é o fenol. Ele é especialmente estável porque é aromático.

18.2 Não. não tem um hidrogênio ligado ao seu átomo de carbono α (que é um centro de quiralidade) e, deste modo, não é possível a formação enólica envolvendo o centro de quiralidade. Com o centro de quiralidade é um carbono β e, assim, a formação enólica não a afeta.

18.5 A base é consumida à medida que a reação ocorre. Um catalisador, por definição, não é consumido.

18.8 (a) A reatividade é a mesma que com qualquer reação S_N2. Com haletos primários a substituição é altamente favorecida, com haletos secundários a eliminação compete com a substituição e com haletos terciários a eliminação é o curso exclusivo da reação. (b) O éster acetoacético e o 2-metilpropeno. (c) O bromobenzeno não é reativo frente à substituição nucleofílica.

18.10 Fazendo uma retrossíntese

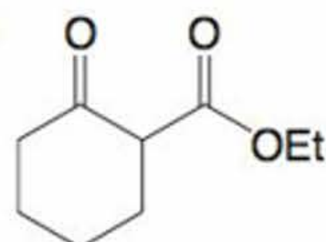


18.17 Em um solvente polar, tal com a água, a forma ceto é estabilizada por solvatação. Quando a interação com o solvente torna-se mínima, a forma enólica alcança a estabilidade através de ligação de hidrogênio interna.

18.25 (b) **D** é o racêmico ácido *trans*-1,2-ciclopentanodicarboxílico, **E** é o ácido *cis*-1,2-ciclopentanodicarboxílico, um composto meso.

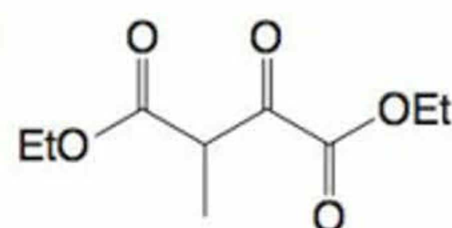
Capítulo 19

19.3 (a)

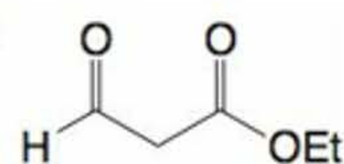


(b) Para sofrer uma condensação de Dieckmann, o pentanodioato de dietila teria de formar um anel de quatro membros altamente tensionado.

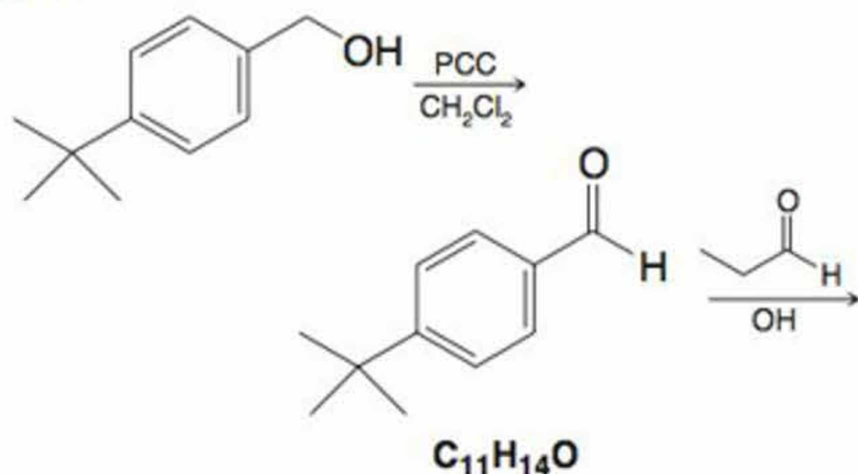
19.5 (a)

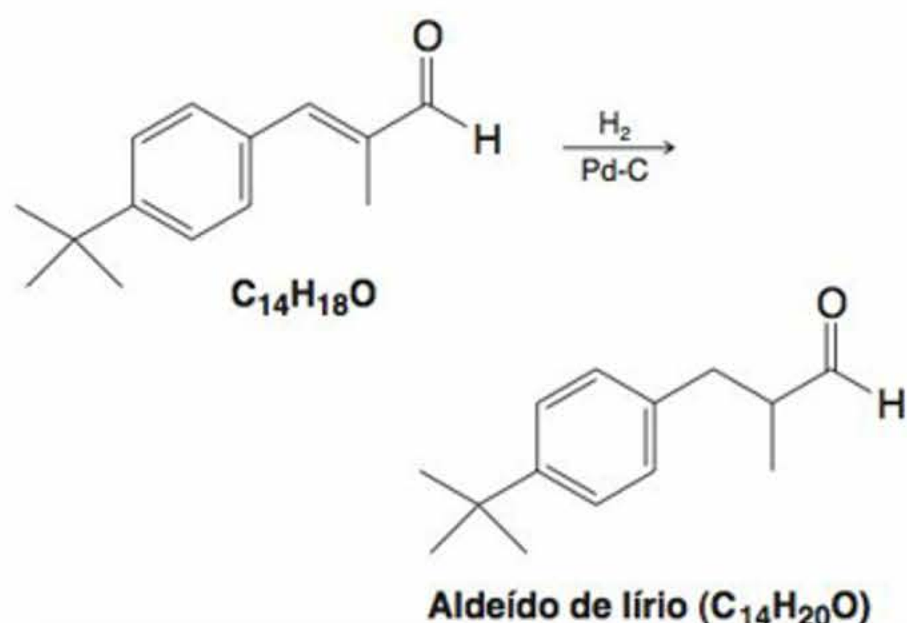


(b)

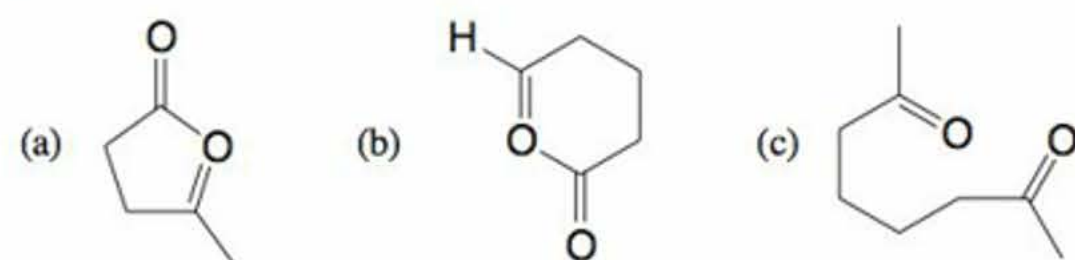


19.11





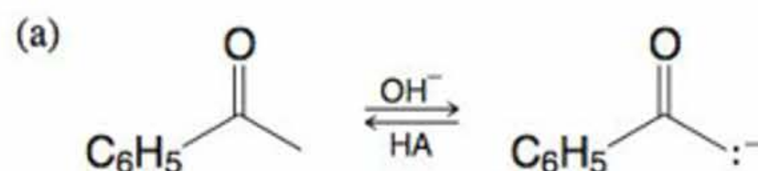
19.17

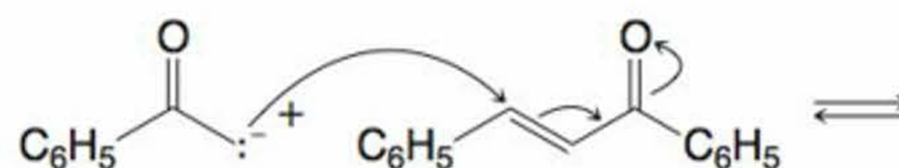


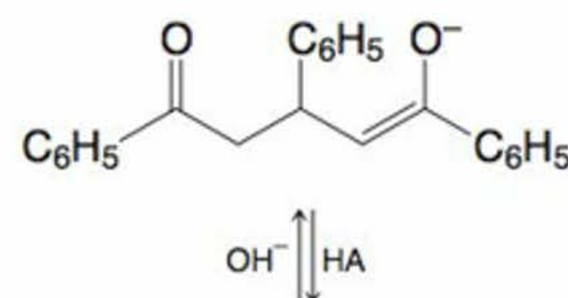
Observe que os compostos de partida são desenhados de modo a indicar quais os átomos que estão envolvidos na reação de ciclização.

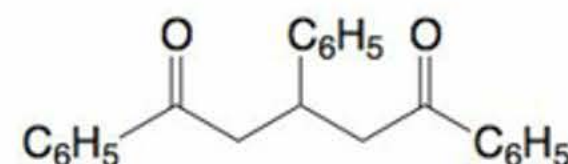
19.19

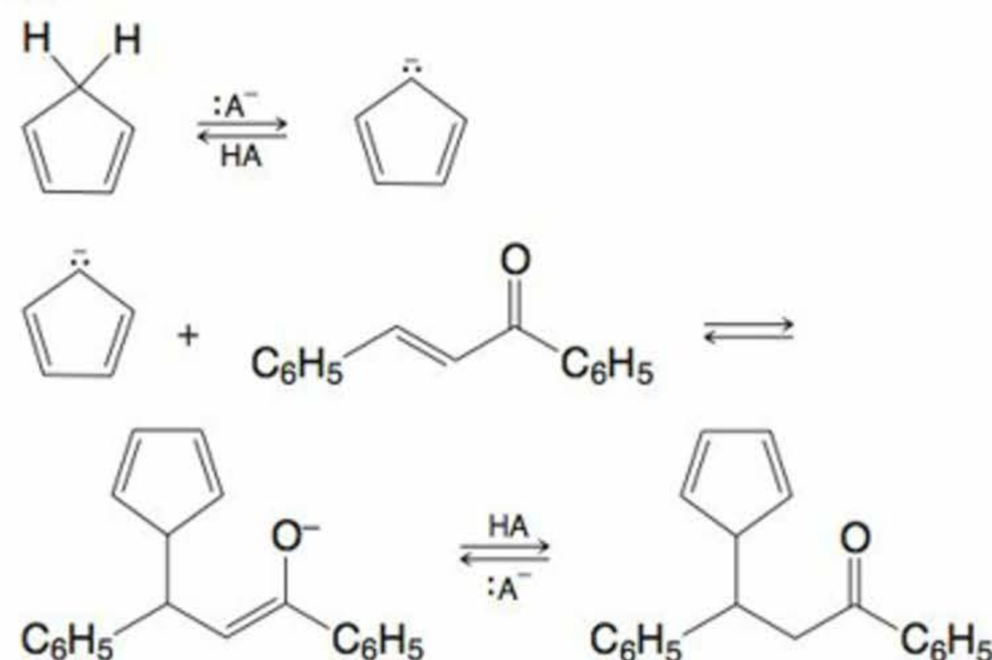
(a)





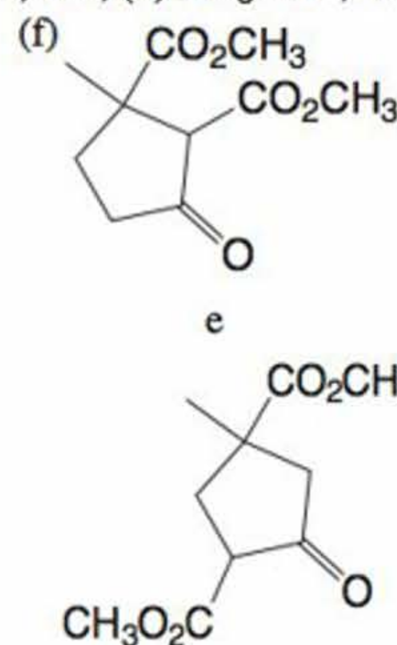






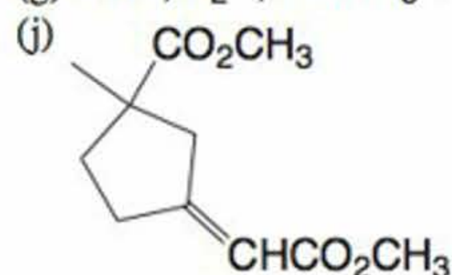
19.50 (a) $CH_2{=}C(CH_3)CO_2CH_3$; (b) $KMnO_4$, OH^-; H_3O^+; (c) CH_3OH, HA; (d) CH_3ONa, então H_3O^+

(e) e (f)



(g) OH^-, H_2O, então H_3O^+; (h) calor ($-CO_2$); (i) CH_3OH, HA;

(j)



(k) H_2, Pt; (m) CH_3ONa, então H_3O^+; (n) 2 $NaNH_2$ + 2 CH_3I

Capítulo 20

20.5 (a) $CH_3(CH_2)_3CHO + NH_3 \xrightarrow{H_2,\ Ni} CH_3(CH_2)_3CH_2NH_2$

(c) $CH_3(CH_2)_4CHO + C_6H_5NH_2 \xrightarrow{LiBH_3CN} CH_3(CH_2)_4CH_2NHC_6H_5$

20.6 A reação de um haleto secundário com amônia é quase sempre acompanhada por alguma eliminação.

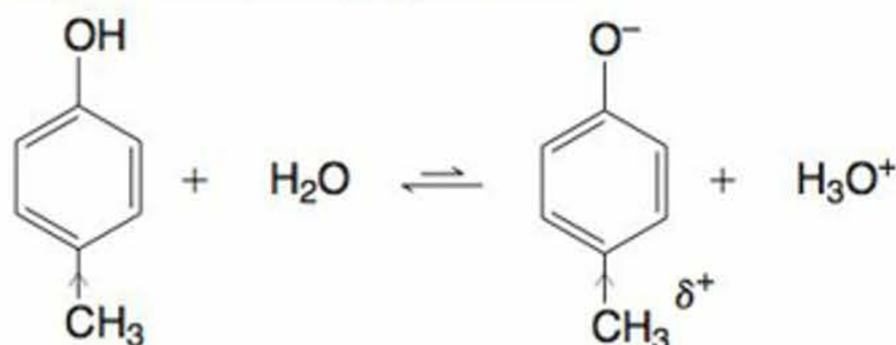
20.7 (a) Metoxibenzeno + HNO_3 + H_2SO_4, então Fe + HCl; (b) Metoxibenzeno + CH_3COCl + $AlCl_3$, então NH_3 + H_2 + Ni; (c) tolueno + Cl_2 e luz, então $(CH_3)_3N$; (d) *p*-nitrotolueno + $KMnO_4$ + OH^-, então H_3O^+, então $SOCl_2$ seguido por NH_3, então NaOBr (Br_2 em NaOH); (e) tolueno + *N*-bromossuccinimida em CCl_4, então KCN, então $LiAlH_4$.

20.12 *p*-Nitroanilina + Br_2 + Fe, seguido por H_2SO_4/$NaNO_2$ seguido por CuBr, então H_2/Pt, então H_2SO_4/$NaNO_2$ seguido por H_3PO_2.

20.45 **W** é a *N*-benzil-*N*-etilanilina.

Capítulo 21

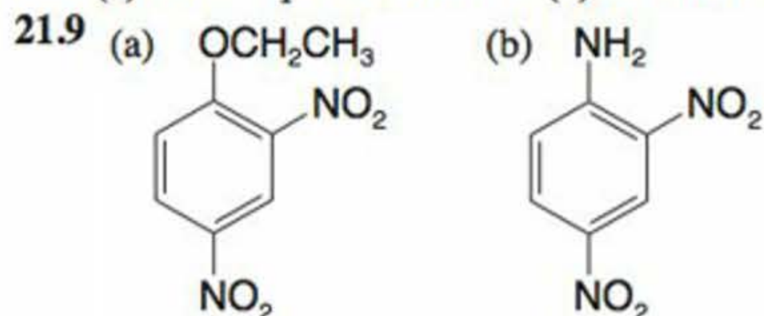
21.1 O grupo doador de elétrons (por exemplo, $—CH_3$) muda a distribuição de carga na molécula de modo a tornar o oxigênio da hidroxila menos positivo, fazendo com que o próton seja mantido mais firmemente; ele também estabiliza o ânion fenóxido intensificando a sua carga negativa. Esses efeitos fazem o fenol substituído menos ácido do que o próprio fenol.



O CH_3, um grupo doador de elétrons, desestabiliza o ânion mais do que o ácido. O pK_a é maior do que para o fenol.

21.4 (a) O fenol parassulfonado. (b) Para a sulfonação orto.

21.9



21.10 Que o *o*-clorotolueno leva à formação de dois produtos (*o*-cresol e *m*-cresol), quando submetido às condições utilizadas no processo de Dow, sugere que ocorre um mecanismo de eliminação-adição.

21.11 O 2-bromo-1,3-dimetilbenzeno, uma vez que ele não tem átomo de hidrogênio orto, não pode sofrer eliminação. A sua falta de reatividade frente ao amideto de sódio em amônia líquida sugere que estes compostos (por exemplo, o bromobenzeno) que reagem o fazem através de um mecanismo que começa com uma eliminação.

21.14 (a) O 4-fluorofenol, porque um substituinte flúor é mais retirador de elétrons do que um grupo metila. (e) O 4-fluorofenol, uma vez que o flúor é mais eletronegativo do que o bromo.

21.16 (a) O 4-clorofenol se dissolverá em NaOH aquoso; o 4-cloro-1-metilbenzeno não se dissolverá. (c) O fenil vinil éter reagirá com o bromo em tetracloreto de carbono através de adição (desta forma descorando a solução); o etil fenil éter não reagirá. (e) o 4-etilfenol se dissolverá em NaOH aquoso; o etil fenil éter não se dissolverá.

Capítulo 22

22.1 (a) Dois; (b) dois; (c) quatro.

22.5 O ácido catalisa a hidrólise do grupo glicosídico (acetal).

22.9 (a) 2 CH_3CHO, um equivalente molar de HIO_4; (b) HCHO + HCO_2H + CH_3CHO, dois equivalentes molares de HIO_4; (c) HCHO + $OHCCH(OCH_3)_2$, um equivalente molar de HIO_4; (d) HCHO + HCO_2H + CH_3CO_2H, dois equivalentes molares de HIO_4; (e) 2 CH_3CO_2H + HCO_2H, dois equivalentes molares de HIO_4.

22.18 D-(1)-Glicose.

22.23 Uma forma anomérica da D-manose é dextrorrotatória ($[\alpha]_D$ = +29,3), a outra é levorrotatória ($[\alpha]_D$ = −17,0).

22.24 O microrganismo oxida seletivamente o grupo —CHOH do D-glucitol que corresponde ao C5 da D-glicose.

22.27 **A** é a D-altrose; **B** é a D-talose, **C** é a D-galactose

Capítulo 23

23.5 O Br_2 em CCl_4 reagiria com o geraniol (descolorindo a cor do bromo), mas não reagiria com o mentol.

23.12 (a) C_2H_5OH, HA, aquecimento; ou $SOCl_2$, então C_2H_5OH; (d) $SOCl_2$, então $(CH_3)_2NH$; (g) $SOCl_2$, então $LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$

23.15 O ácido elaídico é o *trans*-9-octadecenoico.

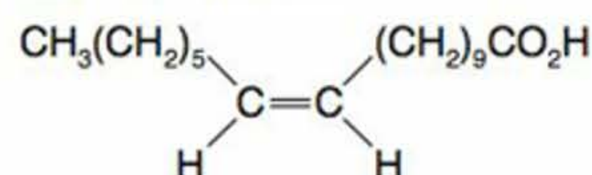
23.19 **A** é $CH_3(CH_2)_5C{\equiv}CNa$

B é $CH_3(CH_2)_5C{\equiv}CCH_2(CH_2)_7CH_2Cl$

C é $CH_3(CH_2)_5C{\equiv}CCH_2(CH_2)_7CH_2CN$

E é $CH_3(CH_2)_5C{\equiv}CCH_2(CH_2)_7CH_2CO_2H$

O ácido vacênico é



23.20 **F** é $FCH_2(CH_2)_6CH_2C{\equiv}CH$

G é $FCH_2(CH_2)_6CH_2C{\equiv}C(CH_2)_7Cl$

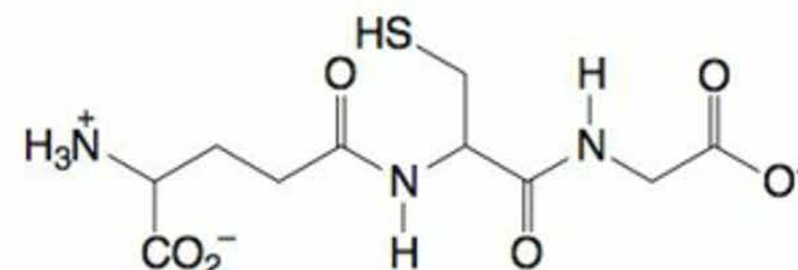
H é $FCH_2(CH_2)_6CH_2C{\equiv}C(CH_2)_7CN$

I é $FCH_2(CH_2)_7C{\equiv}C(CH_2)_7CO_2H$

Capítulo 24

24.5 O aminoácido marcado não tem mais um grupo básico $—NH_2$; ele é, portanto, insolúvel em ácido aquoso.

24.8 A glutaniona é



24.22 Arg·Pro·Pro·Gly·Phe·Ser·Pro·Phe·Arg

24.23 Val·Leu·Lys·Phe·Ala·Glu·Ala

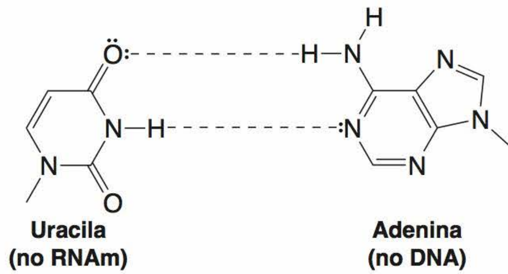
Capítulo 25

25.2 (a) Os nucleosídeos têm uma ligação *N*-glicosídica que (da mesma forma que a ligação *O*-glicosídica) é rapidamente hidrolisada por ácido aquoso, mas estável em base aquosa.

25.4 (a) O grupo isopropilideno é parte de um acetal cíclico. (b) Tratando-se o nucleosídeo com acetona e traços de ácido.

25.7 (b) A timina se emparelharia com a adenina e, portanto, a adenina seria introduzida na fita complementar onde a guanina deveria estar.

25.9



25.10

(a)	ACC	CCC	AAA	AUG	UCC	RNA*m*
(b)	T	P	K	M	S	Aminoácidos
(c)	UGC	GGC	UUU	UAC	AGC	Anticódons

Glossário

A

Absortividade molar, ε (Seção 13.9B): Uma constante de proporcionalidade que relaciona a absorbância observada (A) em um comprimento de onda específico (λ) com a concentração molar da amostra (C) e o comprimento (l) (em centímetros) do caminho do feixe de luz através da célula da amostra:

$$\varepsilon = A/C \times l$$

Acetal (Seção 16.7B): Um grupo funcional, consistindo em um carbono ligado a grupos alcóxidos [isto é, $RCH(OR')_2$ ou $R_2C(OR')_2$], derivado da adição de 2 equivalentes em quantidade de matéria de um álcool a um aldeído ou a uma cetona. Um acetal sintetizado a partir de uma cetona é algumas vezes chamado de cetal.

Acetonídeo (Seção 22.5E): Um acetal cíclico formado a partir da acetona.

Ácido aldárico (Seção 22.6C): Um ácido α,ω-dicarboxílico que resulta da oxidação de um grupo aldeído e o grupo alcoólico primário terminal de uma aldose.

Ácido aldônico (Seção 22.6B): Um ácido monocarboxílico que resulta da oxidação do grupo aldeído de uma aldose.

Ácido desoxirribonucleico (DNA) (Seções 25.1 e 25.4): Uma das duas moléculas (a outra é o RNA) que carregam informação genética nas células. Duas fitas moleculares unidas através de ligações de hidrogênio fazem com que a estrutura do DNA seja semelhante a uma "escada torcida" com quatro tipos de bases heterocíclicas (adenina, citosina, timina e guanina) que formam os "degraus" da escada.

Ácido graxo (Seção 23.2): Um ácido carboxílico de cadeia longa (normalmente com um número par de átomos de carbono) que é isolado pela hidrólise de uma gordura.

Ácido ribonucleico (RNA) (Seções 25.1 e 25.5): Uma das duas classes de moléculas (a outra é o DNA) que transportam informação genética nas células. As moléculas de RNA transcrevem e fazem a translação da informação a partir do DNA para os mecanismos de síntese de proteínas.

Ácido/éster graxo poli-insaturado (Seção 23.2): Um ácido graxo ou um éster de ácido graxo, cuja cadeia de carbono contenha duas ou mais ligações duplas.

Ácidos nucleicos (Seções 25.1, 25.4 e 25.5): Polímeros biológicos de nucleotídeos. DNA e RNA são, respectivamente, ácidos nucleicos que preservam e transcrevem a informação hereditária dentro das células.

Acilação (Seção 15.7): A introdução de um grupo acila em uma molécula.

Açúcar (Seção 22.1A): Um carboidrato.

Açúcar redutor (Seção 22.6A): Os açúcares que reduzem os reagentes de Tollens ou de Benedict. Todos os açúcares que contêm os grupos hemiacetal ou hemicetal (e, consequentemente, estão em equilíbrio com aldeídos ou hidroxicetonas-α) são açúcares redutores. Os açúcares nos quais apenas os grupos acetal ou cetal estão presentes são açúcares não redutores.

Adição conjugada (Seção 19.7): Uma forma de adição nucleofílica a um composto carbonílico α,β-insaturado na qual o nucleófilo se adiciona ao carbono β. Também chamada de adição de Michael.

Adição de Michael (Veja **Adição conjugada** e Seções 18.9 e 19.7): Uma reação entre um composto com hidrogênio ativo e um composto carbonílico α,β-insaturado. O ataque pelo ânion do composto com hidrogênio ativo ocorre no carbono β do composto carbonílico α,β-insaturado. Uma adição de Michael é um tipo de adição conjugada.

Adição nucleofílica ao carbono carbonílico (Seção 16.6): Uma reação na qual um *nucleófilo* (um doador de par de elétrons) forma uma ligação com o carbono de um grupo *carbonila* (C═O). Para evitar violar a regra do octeto, os elétrons da ligação π carbono-oxigênio se deslocam para o oxigênio, resultando em um carbono tetraédrico (com número de coordenação 4).

Adição–eliminação nucleofílica (Seção 17.4): Adição de um nucleófilo a um carbono carbonílico (ou outro carbono trigonal), formando um intermediário tetraédrico, seguida pela eliminação de um grupo de saída para produzir um produto planar trigonal.

Adições aldólicas (Seção 19.4): Veja reação aldólica e condensação aldólica.

Aduto (Seção 13.11): O produto formado por uma reação de cicloadição [4+2] de Diels–Alder, chamado assim porque dois compostos (um *dieno* e um *dienófilo*) são adicionados juntos para formar o produto.

Aglicona (Seção 22.4): O álcool obtido pela hidrólise de um glicosídeo.

Alcaloide (Tópico Especial E): Um composto básico natural que contém um grupo amino. Muitos alcaloides têm efeitos fisiológicos profundos.

Alditol (Seção 22.7): O álcool que resulta da redução do grupo aldeído ou cetona de uma aldose ou cetose.

Aldol (Seção 19.4):Um nome comum para o 3-hidroxibutanal, que contém ambos os grupos funcionais, *ald*eído e álco*ol*. O aldol é formado a partir da *reação aldólica* (ver a seguir) do etanal (acetaldeído) consigo mesmo.

Alila (cátion propenila) (Seção 13.4): O carbocátion formalmente relacionado ao propeno pela remoção de um próton de seu grupo metila. As duas estruturas contribuintes de ressonância do carbocátion deslocalizado incluem, cada uma delas, uma carga positiva sobre um carbono adjacente à ligação dupla, tal que um orbital p em cada um dos três carbonos se sobrepõe para deslocalizar a carga positiva em cada extremidade do sistema alila.

Alquilação (Seções 7.12, 15.6 e 18.4C): A introdução de um grupo alquila em uma molécula.

Alquilação direta (Seção 18.4C): Um processo sintético no qual o hidrogênio α de um éster é removido por uma base forte, tal como diisopropilamida de lítio (LDA), criando um ânion estabilizado por ressonância que atuará como um nucleófilo em uma reação S_N2.

Amina secundária (Seção 20.1): Um derivado da amônia no qual existem dois carbonos ligados a um átomo de nitrogênio. Aminas secundárias têm uma fórmula R_2NH, onde os grupos R podem ser iguais ou diferentes.

Amina terciária (Seção 20.1): Um derivado da amônia no qual existem três carbonos ligados a um nitrogênio. Aminas terciárias têm a fórmula R_3N, onde os grupos R podem ser iguais ou diferentes.

Aminação redutora (Seção 20.4C): Um método para sintetizar aminas primárias, secundárias e terciárias no qual um aldeído ou uma cetona é tratado com uma amina primária ou secundária para produzir um imina (quando aminas primárias são usadas) ou um íon imínio (quando aminas secundárias são usadas), seguido por redução para formar o produto, uma amina.

Aminas heterocíclicas (Seção 20.1B): Uma amina secundária ou terciária em que o nitrogênio é parte de um anel baseado em carbono.

Aminoácido essencial (Seção 24.2B): Um aminoácido que não pode ser sintetizado pelo corpo e tem que ser ingerido como parte

da alimentação. Para humanos adultos existem oito aminoácidos essenciais ($RCH(NH_2)CO_2H$): valina (R = isopropil), leucina (R = isobutil), isoleucina (R = *sec*-butil), fenilalanina (R = benzil), treonina (R = 1-hidroxietil), metionina (R = 2-(metiltio)etil), lisina (R = aminobutil) e triptofano (R = 3-metilenoindol).

Análise de *N*-terminal de Sanger (Seção 24.5B): Um método para a determinação do resíduo de aminoácido *N*-terminal de um peptídeo através de sua reação S_NAr (substituição aromática nucleofílica) com dinitrofluorobenzeno, seguido por hidrólise do peptídeo e comparação com padrões conhecidos.

Análise de resíduo terminal (Seção 24.5): Métodos usados para determinar a sequência de aminoácidos em um peptídeo pelas reações envolvendo resíduos *N*- e *C*-terminais.

Anômero alfa (α) (Seção 22.2C): Na representação da fórmula de Harworth padrão para uma D-hexopiranose, o anômero α tem a hidroxila do hemiacetal ou o grupo alcoxila do acetal trans ao C6. Uso semelhante se aplica a outras formas de carboidratos considerando-se a relação estereoquímica da hidroxila anomérica ou o grupo alcoxila e a configuração no carbono possuindo o oxigênio do anel que forma o hemiacetal ou o acetal.

Anômero beta (β) (Seção 22.2C): Na representação da fórmula de Harworth padrão para uma D-hexopiranose, o anômero β tem a hidroxila do hemiacetal ou o grupo alcoxila do acetal cis ao C6. Uso semelhante se aplica a outras formas de carboidratos considerando-se a relação estereoquímica da hidroxila anomérica ou o grupo alcoxila e a configuração no carbono possuindo o oxigênio do anel que forma o hemiacetal ou o acetal.

Anômeros (Seção 22.2C): Um termo utilizado na química de carboidratos. Os anômeros são diasteroisômeros que diferem entre si apenas na configuração do carbono acetal ou hemiacetal de um açúcar em sua forma cíclica.

Anticódon (Seção 25.5C): Uma sequência de três bases no RNA de transferência (RNAt) que se associa com um códon do RNA mensageiro (RNAm).

Anuleno (Seção 14.7B): Hidrocarboneto monocíclico que pode ser representado por uma estrutura tendo ligações simples e duplas alternadas. O tamanho de um anel de um anuleno é representado por um número entre colchetes, por exemplo, o benzeno é [6]anuleno e o ciclo-octatetraeno é [8]anuleno.

Arilaminas (Seção 20.1A): Um composto em que o carbono de um anel aromático possui o átomo de nitrogênio da amina. Arilaminas podem ser primárias, secundárias ou terciárias.

Auxiliar quiral (Seção 13.11C): Um grupo, *presente somente em uma forma enantiomérica*, que é anexado por um grupo funcional a um reagente para fornecer uma influência quiral no decorrer da reação. O auxiliar quiral é removido uma vez que a reação tenha terminado.

B

Benzina (Seção 21.11B): Um intermediário instável, altamente reativo, consistindo em um anel benzênico com uma ligação adicional resultante da sobreposição lateral de orbitais sp^2 em átomos adjacentes do anel.

C

Carbocátion alílico (Seções 13.4, 13.10 e 15.15): Uma estrutura envolvendo um carbocátion deslocalizado de três carbonos no qual o carbono carregado positivamente é adjacente a uma ligação dupla carbono–carbono em cada uma das duas estruturas contribuintes de ressonância.

Carboidrato (Seção 22.1A): Um grupo de compostos naturais que são normalmente definidos como poli-hidroxialdeídos ou poli-hidroxicetonas, ou como substâncias que sofrem hidrólise para produzir tais compostos. Na realidade, os grupos aldeídos ou cetonas estão frequentemente presentes como hemiacetais e acetais. O nome vem do fato de que muitos carboidratos possuem a fórmula mínima $C_x(H_2O)_y$.

Carbono alfa (α) (Seção 18.1): Um carbono adjacente ao grupo carbonila (C═O).

Carbono anomérico (Seção 22.2E): É o carbono hemiacetal ou acetal na forma cíclica de um carboidrato. O carbono anomérico pode ter configuração estereoquímica α ou β (usando nomenclatura de carboidratos), resultando em formas diasteroisoméricas do carboidrato chamadas de anômeros (anômeros α ou anômeros β). Anômeros diferem *somente* na estereoquímica no carbono anomérico.

Cátion benzílico (Seção 15.12A): Um carbocátion onde a carga positiva está sobre um carbono ligado a um anel benzênico. A carga positiva é deslocalizada no anel benzênico através da conjugação, resultando em um carbocátion relativamente estável.

Ceras (Seção 23.7): Ésteres de ácidos graxos de cadeia longa e álcoois de cadeia longa.

Cetal (Veja **Acetal** e Seção 16.7B)

Cetose (Seção 22.2A): Um monossacarídeo contendo um grupo cetona ou um hemiacetal ou acetal derivado dele.

Chiron (Seção 13.11C): Um material de partida para uma reação na qual um centro de quiralidade, *em uma única forma enantiomérica*, está incluído. A influência quiral do centro de quiralidade no chiron leva a interações enantiosseletivas durante a síntese.

Cianoidrina (Seções 16.9 e 17.3): Um grupo funcional consistindo em um átomo de carbono ligado ao grupo ciano e a um grupo hidroxila, isto é, RHC(OH)(CN) ou $R_2C(OH)(CN)$, derivado da adição de HCN a um aldeído ou cetona.

Cicloadição (Seção 13.11): Uma reação, semelhante a reação de Diels–Alder, na qual dois grupos conectados se adicionam à extremidade de um sistema π para gerar um novo anel. Também chamada de cicloadição-1,4.

Código genético (Seções 25.5C e 25.5D): A correspondência das sequências de três bases específicas no RNAm (códons), onde cada uma codifica um aminoácido específico. Cada códon emparelha com o anticódon de um RNAt específico, que por sua vez leva o aminoácido correspondente.

Códon (Seção 25.5C): Uma sequência de três bases no RNA mensageiro (RNAm) que contém a informação genética para um aminoácido. Os associados do códon, por ligação de hidrogênio, com um anticódon de um RNA de transferência (RNAt) que carrega o aminoácido em particular para a síntese de proteína no ribossomo.

Coenzima (Seção 24.9): Uma molécula orgânica pequena que participa do mecanismo de uma enzima e que está ligada no sítio ativo da enzima.

Cofator (Seção 24.9): Um íon metálico ou uma molécula orgânica cuja presença é necessária para que uma enzima funcione.

Complexo enzima–substrato (Seção 24.9): A espécie formada quando um substrato (reagente) se liga ao sítio ativo de uma enzima.

Composto alifático (Seção 14.1): Um composto não aromático como um alcano, cicloalcano ou alquino.

Composto antiaromático (Seção 14.7E): Um sistema cíclico conjugado cuja energia dos elétrons π é maior do que aquela do composto correspondente de cadeia aberta.

Composto aromático (Seções 2.1, 2.1D, 14.1 a 14.8 e 14.11): Uma molécula ou íon cíclico insaturado conjugado que é estabilizado através da deslocalização de elétrons π. Os compostos aromáticos

são característicos por possuírem energias de ressonância grandes, por reagirem através da substituição em vez de adição, e pela desblindagem dos prótons externos ao anel em seus espectros de RMN de ^{1}H provocada pela presença de uma corrente induzida no anel.

Composto aromático benzenoide (Seção 14.8A): Um composto aromático cujas moléculas têm um ou mais anéis benzênicos.

Composto aromático não benzenoide (Seção 14.8B): Um composto aromático, tal como o azuleno, que não contém anéis benzênicos.

Composto heterocíclico (Seção 14.9): Um composto cujas moléculas têm um anel contendo outro elemento além do carbono.

Composto insaturado (Seções 2.1, 7.13 e 23.2): Um composto que contém ligações múltiplas.

Composto saturado (Seções 2.1, 7.13 e 23.2): Um composto que não tem nenhuma ligação múltipla.

Compostos beta (β) carbonílicos (Seção 18.4C): Um composto tendo dois grupos carbonila separados por um átomo de carbono interveniente.

Compostos com hidrogênio ativo (Seção 18.8): Compostos nos quais dois grupos retiradores de elétrons estão unidos ao mesmo átomo de carbono (um carbono metileno). Os grupos retiradores de elétrons reforçam a acidez dos hidrogênios sobre o carbono; esses hidrogênios são facilmente removidos criando um ânion nucleofílico estabilizado por ressonância.

Compostos de acila (Seção 17.1): Um composto contendo o grupo (R—C═O)—, geralmente derivado de um ácido carboxílico, tal como um éster, haleto de ácido (haleto de acila), amida ou anidrido de ácido carboxílico.

Comprimento de onda, λ (Seções 2.15 e 13.9A): A distância entre duas cristas (ou depressões) consecutivas de uma onda.

Condensação aldólica (Seções 19.1 e 19.4C): Uma reação aldólica que forma um produto α,β-insaturado por desidratação do produto β-hidroxialdeído ou cetona-aldol.

Condensação de Claisen (Seção 19.1): Uma reação na qual um ânion enolato a partir de um éster ataca a função carbonila de outro éster, formando uma nova ligação σ carbono–carbono.Um intermediário tetraédrico está envolvido e, com a expulsão de um grupo alcoxila, colapsa em um β-cetoéster. Diz-se que os dois ésteres "*condensam*" em um produto maior com perda de uma molécula de álcool.

Condensação de Dieckmann (Seção 19.2A): Uma condensação de Claisen intramolecular de um diéster; o enolato de um grupo éster ataca a carbonila de outra função éster na mesma molécula levando a um conposto cíclico.

Controle cinético (Seções 7.6B e 13.10A): Um princípio que afirma que quando a razão dos produtos de uma reação é determinada pelas velocidades relativas de reação, o produto mais abundante será aquele formado mais rapidamente. Também chamado de controle de velocidade.

Controle termodinâmico (Seções 13.10A e 18.4A): Um princípio afirmando que a razão dos produtos de uma reação que atinge o equilíbrio é determinada pelas estabilidades relativas dos produtos (medidas por suas energias livre padrão, $\Delta G°$). O produto mais abundante será aquele que é mais estável. Também chamado de controle de equilíbrio.

Copolímero (Tópico Especial A): Um polímetro sintetizado pela polimerização de dois monômeros.

D

Degradação de Edman (Seção 24.5A): Um método para a identificação do aminoácido *N*-terminal em um peptídeo. O peptídeo é tratado com isotiocianato de fenila (C_6H_5—N═C═S), que reage com o resíduo *N*-terminal formando um derivado que é então removido da cadeia peptídica com ácido e identificado. Sequenciadores automatizados usam o método de degradação de Edman.

Derivados do ácido carboxílico (Seção 17.1): Compostos de acila que podem ser sintetizados a partir de um ácido carboxílico ou de outro derivado de ácido carboxílico. Exemplos incluem ésteres, amidas, haleto de ácidos, anidridos etc.

Descarboxilação (Seção 17.10): Uma reação onde um ácido carboxílico perde CO_2.

Dieno (Seção 13.11): Uma molécula contendo duas ligações duplas (*di* = *dois* ou duas, *eno* = alqu*eno* ou ligações duplas). Em uma reação de Diels–Alder, um dieno *conjugado* na conformação *s-cis* reage com um dienófilo.

Dienófilo (Seção 13.11): O componente que reage com um dieno em uma reação de Diels–Alder.

Diisopropilamida de lítio (LDA) (Seção 18.4): $Li^+(i\text{-}C_3H_7)_2N^-Li^+$. O sal de lítio da diisopropilamida. Uma base forte usada para formar *enolatos de lítio* a partir de compostos carbonilados.

Dipeptídeo (Seção 24.4): Um peptídeo constituído de dois aminoácidos.

Dissacarídeo (Seções 22.1A e 22.12): Um carboidrato que, em uma base molecular, sofre quebra hidrolítica para produzir duas moléculas de monossacarídeo.

Duplas camadas de lipídios (Seção 23.6A): Um conjunto molecular não covalente formando duas camadas constituído principalmente de fosfolipídeos. Os grupos da "cauda" fosfolipídica hidrofóbica de cada camada se orientam um na direção do outro no centro da estrutura de duas camadas devido a forças de dispersão atrativas. Os grupos da "cabeça" hidrofílica dos lipídeos se orientam na direção do meio aquoso, na região externa da dupla camada. Duplas camadas de lipídeos são importantes em sistemas biológicos tais como membranas celulares.

E

Efeito do substituinte (Seções 3.11D e 15.10): Um efeito sobre a velocidade de reação (ou sobre a constante de equilíbrio) provocado pela substituição de um átomo de hidrogênio por outro átomo ou grupo. Os efeitos do substituinte incluem aqueles efeitos provocados pelo tamanho do átomo ou do grupo, chamados efeitos estéricos, e aqueles provocados pela capacidade do grupo em doar ou retirar elétrons, chamados de efeitos eletrônicos. Os efeitos eletrônicos são ainda classificados como efeitos indutivos ou efeitos de ressonância.

Efeito indutivo (Seções 3.8B, 3.11B e 15.11B): Um efeito intrínseco de atração ou repulsão de elétrons que resulta de um dipolo próximo na molécula e que é transmitido através do espaço e através das ligações de uma molécula.

Eletroforese (Seção 25.6A): Uma técnica para separar moléculas carregadas com base nas suas diferentes mobilidades em um campo elétrico.

Eliminação–adição (via benzino) (Seção 21.11B): Uma reação de substituição na qual uma base, sob condições altamente forçadas, desprotona um carbono aromático que é adjacente a um carbono tendo um grupo de saída. A perda do grupo de saída e a sobreposição dos orbitais p adjacentes forma uma espécie, chamada de *benzino*, com uma ligação π no plano do anel (separada do sistema aromático π).

Enaminas (Seções 16.8 e 18.9): Um grupo *enamina* consiste em uma função amina ligada ao carbono sp^2 de um alqueno.

Endonucleases de restrição (Seção 25.6): Enzimas que quebram o DNA de fita dupla em sequências de bases específicas.

Energia de ressonância (Seção 14.5): Uma energia de estabiliza-

ção que representa a diferença na energia entre o composto real e aquele calculado para uma única estrutura de ressonância. A energia de ressonância surge da deslocalização dos elétrons em um sistema conjugado.

Enolato (Seções 18.1, 18.3 e 18.4): O ânion deslocalizado formado quando um enol perde seu próton hidroxílico ou quando o tautômero carbonílico que está em equilíbrio com o enol perde um próton α.

Enolato cinético (Seção 18.4A): Em uma situação em que mais do que um ânion enolato pode ser formado, o *ânion enolato cinético* é aquele que é formado mais rapidamente. Ele é geralmente o ânion enolato com a ligação dupla menos substituída; a diminuição no impedimento estérico permite uma desprotonação mais rápida pela base. Um ânion enolato cinético é formado predominantemente sob condições que não permitem o estabelecimento de um equilíbrio.

Enolato termodinâmico (Seção 18.4A): Em uma situação na qual mais do que um ânion enolato pode ser formado, o *enolato termodinâmico* é o mais estável dos possíveis ânions enolato — geralmente o enolato com a ligação dupla mais substituída. Um ânion termodinâmico é formado predominantemente sob condições que permitem o estabelecimento de um equilíbrio.

Enzima (Seção 24.9): Uma proteína ou peptídeo que é um catalisador para reações bioquímicas.

Epímeros, epimerização (Seções 18.3A e 22.8): Diastereoisômeros que diferem na configuração em apenas um único centro de quiralidade tetraédrica. Epimerização é a interconversão de epímeros.

Equação de Henderson–Hasselbalch (Seção 24.2): A equação de Henderson–Hasselbalch ($pK_a = pH + \log[HA]/[A^-]$) mostra que, quando a concentração de um ácido e da sua base conjugada são iguais, o pH da solução é igual ao pK_a do ácido.

Equivalente sintético (Seções 8.21, 18.6 e 18.7): Um composto que atua como o equivalente de um fragmento molecular necessário em uma síntese.

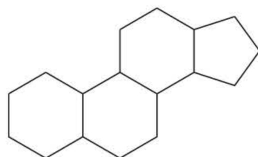
Espectro de absorção (Seção 13.9B): Um gráfico do comprimento de onda (λ) de uma região do espectro *versus* a absorbância (A) em cada comprimento de onda. A absorbância em um comprimento de onda específico (A_λ) é definida pela equação $A_\lambda = \log(I_R/I_S)$, onde I_R é a intensidade do feixe de referência e I_S é a intensidade do feixe da amostra.

Espectro eletromagnético (Seção 13.9A): A faixa global de energias propagadas por flutuações de ondas em um campo eletromagnético.

Espectroscopia no ultravioleta-visível (UV-vis) (Seção 13.9): Um tipo de espectroscopia ótica que mede a absorção da luz nas regiões do ultravioleta e do visível do espectro. Os espectros no UV visível fornecem basicamente informações estruturais sobre o tipo e a extensão de conjugação de ligações múltiplas no composto sendo analisado.

Esterificação (Seção 17.7A): A síntese de um éster geralmente envolve reações de ácidos carboxílicos, cloretos de ácido ou anidridos de ácido com álcoois.

Esteroide (Seção 23.4): Os esteroides são lipídeos derivados do seguinte sistema de anel peridrociclopentanofenantreno:



Estrutura de Kekulé (Seções 2.1D e 14.4): Uma estrutura na qual são utilizadas linhas para representar ligações. A estrutura de Kekulé para o benzeno é um hexágono de átomos de carbono com ligações simples e duplas alternadas em torno do anel, e com um átomo de hidrogênio ligado a cada carbono.

Estrutura primária (Seções 24.1, 24.5 e 24.6): A estrutura covalente de um polipeptídio ou proteína. Essa estrutura é determinada, em grande parte, através da determinação da sequência de aminoácidos na proteína.

Estrutura quaternária (Seções 24.1 e 24.8C): A estrutura global de uma proteína tendo múltiplas subunidades (agregados não covalentes de mais de uma cadeia polipeptídica). Cada subunidade tem sua própria estrutura primária, estrutura secundária e estrutura terciária.

Estrutura secundária (Seções 24.1 e 24.8A): A conformação local de um esqueleto polipeptídico. Essas conformações locais são especificadas em termos de padrões regulares de dobramento chamados de folhas pregueadas, hélices α e conformações em espiral.

Estrutura terciária (Seções 24.1 e 24.8B): A forma tridimensional de uma proteína que surge da dobradura das suas cadeias polipeptídicas sobrepostas nas suas hélices α e folhas pregueadas.

Estruturas de ressonância (ou **contribuintes de ressonância**) (Seções 1.8, 1.8A, 13.3B e 13.5A): As estruturas de Lewis que diferem entre si apenas na posição dos seus elétrons. Uma única estrutura de ressonância não representará adequadamente uma molécula. A molécula é mais bem representada como um *híbrido* de todas as estruturas de ressonância.

Éxon (Seção 25.5A): Maneira rápida de dizer "sequência codificadora". Um éxon é um segmento de DNA usado quando uma proteína é expressada. (Veja **Intron**.)

F

Força básica (Seções 3.6C e 20.3): A força de uma base está inversamente relacionada à força de seu ácido conjugado; quanto mais fraco o ácido conjugado, mais forte é a base. Em outras palavras, se o ácido conjugado tem um pK_a grande, a base será forte.

Formas ceto e enol (Seções 18.1 a 18.3): Formas tautoméricas de um composto relacionadas por um intermediário comum estabilizado por ressonância. Uma estrutura de *enol* consiste em uma hidroxila de álcool ligada ao carbono sp^2 de um alqueno. O deslocamento do próton da hidroxila para o alqueno e a formação de uma ligação π carbono–oxigênio resulta na forma *ceto* da espécie.

Fosfolipídeo (Seção 23.6): Compostos que são estruturalmente derivados de *ácidos fosfatídicos*. Os ácidos fosfatídicos são derivados do glicerol, nos quais dois grupos hidroxila são unidos em ácidos graxos, e um grupo hidroxila terminal é ligado através de uma união de éster em ácido fosfórico. Em um fosfolipídeo o grupo fosfato do ácido fosfatídico é ligado na união de éster em um composto contendo nitrogênio como a colina, o 2-aminoetanol, ou a L-serina.

Frequência, ν (Seções 2.15 e 13.9A): O número de ciclos completos de uma onda que passam em um determinado ponto em cada segundo.

Fulerenos (Seção 14.8C): Moléculas aromáticas semelhantes a gaiolas com a geometria de um icosaedro truncado (ou de um domo geodésico). As estruturas são constituídas de uma rede de pentágonos e hexágonos. Cada carbono tem hibridização sp^2; o elétron restante em cada carbono é deslocalizado em um sistema de orbitais moleculares que dá o caráter aromático da *molécula global*.

Furanose (Seção 22.2C): Um açúcar no qual o acetal cíclico ou o anel do hemiacetal tem cinco membros.

G

Gene (Seção 25.1): Uma seção do DNA que codifica a estrutura de uma determinada proteína.

Genoma (Seções 25.1 e 25.9): O conjunto de toda a informação genética codificada pelo DNA em um organismo.

Genômica (Seção 24.14): O estudo do conjunto completo de instruções genéticas em um organismo.

Glicano (veja **Polissacarídeo** e Seção 22.13): Um nome alternativo para um polissacarídeo; monossacarídeos unidos juntos por ligações glicosídicas.

Glicolipídeos (Seção 22.16): Carboidratos unidos através de ligações glicosídicas aos lipídeos.

Glicoproteínas (Seção 22.16): Carboidratos unidos através de ligações glicosídicas a proteínas.

Glicosídeo (Seção 22.4): Um acetal cíclico misto de um açúcar com um álcool.

Gordura (Seção 23.2): Um triacilglicerol. O triéster do glicerol com ácidos carboxílicos.

Grupo acila (Seção 15.7): O nome geral para grupos com a estrutura RCO— ou ArCO—.

Grupo ativador (Seções 15.10, 15.10D e 15.11A): Um grupo que quando presente em um anel benzênico faz com que o anel seja mais reativo na substituição eletrofílica do que o próprio benzeno.

Grupo carbonila (Seção 16.1): Um grupo funcional consistindo em um átomo de carbono ligado duplamente a um átomo de oxigênio. O grupo carbonila é encontrado em aldeídos, cetonas, ésteres, anidridos, amidas, haletos de acila e assim por diante. Coletivamente esses compostos são citados como compostos carbonílicos.

Grupo desativador (Seções 15.10, 15.10E, 15.10F e 15.11A): Um grupo que quando presente em um anel benzênico faz com que o anel seja menos reativo em substituições eletrofílicas do que o próprio benzeno.

Grupo endo (Seção 13.11B): Um grupo em um composto bicíclico que está do mesmo lado (sin) que a ponte mais longa no composto.

Grupo exo (Seção 13.11B): Um grupo em um composto bicíclico que está do lado oposto (anti) da ponte mais larga no composto.

Grupo hidrofílico (Seções 2.13D e 23.2C): Um grupo polar que procura um ambiente aquoso.

Grupo hidrofóbico (também chamado de **grupo lipofílico**) (Seções 2.13D e 23.2C): Um grupo apolar que evita uma vizinhança aquosa e procura um ambiente apolar.

Grupo lipofílico (ou **grupo hidrofóbico**) (Seções 2.13D e 23.2C): Um grupo apolar que evita uma vizinhança aquosa e procura um ambiente apolar.

Grupo prostético (Seções 24.9 e 24.12): Um cofator enzimático que está permanentemente ligado à enzima.

Grupo protetor (Seções 11.11D, 11.11E, 12.9, 15.14A, 16.7C e 24.7A): Um grupo que é introduzido em uma molécula para proteger um grupo sensível de uma reação enquanto a reação está ocorrendo em alguma outra parte na molécula. Mais tarde, o grupo protetor é removido. Também chamado de grupo bloqueador. (Veja também **Grupos protetores ortogonais**.)

Grupos orientadores orto-para (Seção 15.10B): Um grupo doador de elétrons em um anel aromático. O produto principal da substituição aromática eletrofílica em um anel possuindo esse grupo será a entrada do eletrófilo no anel na posição orto e/ou para em relação ao grupo orientador orto-para.

Grupos protetores ortogonais (Seção 24.7D): Grupos protetores nos quais um conjunto de grupos protetores é estável sob condições para a remoção do outro, e vice-versa.

H

Haleto de acila (Seção 15.7): Também chamado de *haleto de ácido*. Um nome geral para compostos com a estrutura RCOX ou ArCOX.

Hélice alfa (α) (Seção 24.8A): Uma estrutura secundária de proteínas onde a cadeia polipeptídica está enrolada em uma hélice no sentido horário.

Hemiacetal (Seções 16.7A e 22.2C): Um grupo funcional, consistindo em um átomo de carbono ligado a um grupo alcóxido e a um grupo hidroxila [isto é, RCH(OH)(OR′) ou $R_2C(OH)(OR')$].

Hemicetal (veja **Hemiacetal** e Seção 16.7A)

Hertz (Hz) (Seções 9.7A, 9.9C e 13.9A): Utilizado atualmente como medida da frequência de uma onda em vez de ciclos, por segundo, uma medida equivalente.

Hidrazona (Seção 16.8B): Uma imina na qual um grupo amino ($-NH_2$, –NHR, $-NR_2$) está ligado ao átomo de nitrogênio.

Hidrogênio alfa (α) (Seções 18.1, 18.5C e 18.5D): Um hidrogênio ligado a um carbono α. Esse hidrogênio é significativamente mais ácido do que o hidrogênio de um alcano típico.

Hidrólise parcial (Seção 24.5D): Quebra aleatória de um polipeptídeo com ácido diluído, resultando em uma família de peptídeos de vários comprimentos que podem ser sequenciados mais facilmente do que o polipeptídeo inicial. Uma vez que cada fragmento peptídico é sequenciado, as áreas de sobreposição indicam a sequência do peptídeo inicial.

Hipótese de fechadura e chave (Seção 24.9): Uma hipótese que explica a especificidade das enzimas com base na geometria complementar entre a enzima (a "fechadura") e o substrato (a "chave"), de tal forma que os seus formatos "se encaixam" perfeitamente para que ocorra uma reação.

Hipótese do encaixe induzido (Seção 24.9): Uma hipótese considerando a reatividade da enzima por meio da formação do complexo enzima–substrato que provoca mudanças conformacionais na enzima que facilitam a conversão do substrato em produto.

HOMO (Seções 3.3A e 13.9C): O orbital molecular ocupado de mais alta energia.

I

Ileto (Seção 16.10): Uma molécula eletricamente neutra que tem um carbono negativo com um par de elétrons não compartilhado adjacente a um heteroátomo positivo.

Imina (Seção 16.8): Uma estrutura com uma ligação dupla carbono-nitrogênio. Se os grupos ligados ao carbono não são os mesmos, isômeros (*E*) e (*Z*) são possíveis.

Inibidor (Seção 24.9): Um composto que pode alterar negativamente a atividade de uma enzima.

Intermediário tetraédrico (Seção 17.4): Uma espécie formada pelo ataque de um nucleófilo sobre um carbono trigonal. No caso de um grupo carbonila, quando os elétrons do nucleófilo formam uma ligação com o carbono da carbonila, os elétrons da ligação π carbono-oxigênio se deslocam para o oxigênio. O carbono do grupo carbonila passa a ter número de coordenação quatro (tetraédrico), enquanto o oxigênio ganha um par de elétrons e torna-se carregado negativamente.

Intron (Seção 25.5A): Maneira rápida de dizer "sequência não codificadora". Um intron é um segmento de DNA que não é usado realmente quando uma proteína é expressada, apesar de eles serem transcritos para o RNAm inicial.

Íon acílio (Seções 9.16C e 15.7): O cátion estabilizado por ressonância:



Íon arênio (Seção 15.2): Um nome geral para os carbocátions ciclo-hexadienila que se formam como intermediários nas reações de substituição aromática eletrofílica.

Íon dipolar (Seção 24.2C): Forma de um aminoácido com cargas separadas que resulta da transferência de um próton de um grupo carboxila para um grupo básico.

Íons aromáticos (Seção 14.7D): Cátions e ânions que cumprem o critério de aromaticidade (planaridade, deslocalização eletrônica e um número de Hückel de elétrons π) e, assim, têm estabilidade adicional (aromática).

L

Lactama (Seção 17.8I): Uma amina cíclica.

Lactona (Seção 17.7C): Um éster cíclico.

Ligação dissulfeto (Seção 24.2A): Uma ligação simples enxofre–enxofre, em um peptídeo ou uma proteína, formada por uma reação de oxidação entre os grupos tióis de dois resíduos do aminoácido cisteína.

Ligação peptídica (Seção 24.4): A ligação amida entre aminoácidos em um peptídeo.

Lipídeo (Seção 23.1): Uma substância de origem biológica que é solúvel em solventes apolares. Os lipídeos incluem os ácidos graxos, os triacilgliceróis (gorduras e óleos), os esteroides, as prostaglandinas, os terpenos e os terpenoides, e as ceras.

LUMO (Seções 3.3A e 13.9C): O orbital molecular vazio de mais baixa energia.

M

Método da terminação da cadeia (Didesoxinucleotídeo) (Seção 25.6): Um método para o sequenciamento de DNA que envolve a replicação do DNA de maneira a gerar uma família de cópias parciais que diferem no comprimento por um par de bases e contêm um nucleotídeo marcador fluorescente específico na base terminal. As cópias parciais do DNA pai são separadas de acordo com o comprimento, geralmente usando-se eletroforese capilar, e a base terminal em cada fita é identificada através de um marcador fluorescente ligado covalentemente.

Micela (Seção 23.2C): Um agrupamento esférico de íons em solução aquosa (tal com em um sabão) no qual os grupos apolares estão no interior e os grupos iônicos (polares) estão na superfície.

Monossacarídeo (Seções 22.1A e 22.2): O tipo mais simples de carboidrato, aquele que não sofre quebra hidrolítica para um carboidrato mais simples.

Mutarrotação (Seção 22.3): A variação espontânea que ocorre na rotação ótica de anômeros α e β de um açúcar quando eles são dissolvidos em água. As rotações óticas dos açúcares variam até que elas atinjam os mesmos valores.

N

***N*-nitrosaminas** (Seção 20.6C): Aminas possuindo uma ligação dupla N═O no nitrogênio, tal como R—NH—N═O ou Ar—NH—N═O. Frequentemente chamadas de "nitrosaminas" na imprensa popular. *N*-nitrosaminas são carcinogênicos muito poderosos.

Nanotubo (Seção 14.8C): Uma estrutura tubular com paredes parecendo anéis de benzeno fundidos, cobrindo as extremidades com metade de uma buckbola (buckminsterfulereno). A estrutura inteira exibe caráter aromático.

Nomenclatura D e L (Seção 22.2B): Um método para designar a configuração de monossacarídeos e outros compostos no qual o composto de referência é (+)- ou (−)-gliceraldeído. De acordo com esse sistema, o (+)-gliceraldeído é designado D-(+)-gliceraldeído e o (−)-gliceraldeído é designado L-(−)-gliceraldeído. Portanto, um monossacarídeo cujo centro estereogênico numerado mais alto tem a mesma configuração geral que o D-(+)-gliceraldeído é designado um açúcar D; um cujo centro estereogênico numerado mais alto tem a mesma configuração geral que o L-(−)-gliceraldeído é designado um açúcar L.

Nucleosídeo (Seções 22.15A, 25.2 e 25.3): Um monossacarídeo de cinco carbonos ligado na posição 1′ a uma purina ou pirimidina.

Nucleotídeo (Seções 25.2 e 25.3): Um monossacarídeo de cinco carbonos ligado na posição 1′ a uma purina ou pirimidina e na posição 3′ ou 5′ a um grupo fosfato.

O

Óleo (Seção 23.2): Um triacilglicerol (veja a seguir) que é líquido na temperatura ambiente.

Óleo essencial (Seção 23.3): Um composto odorífero volátil obtido por destilação a vapor de plantas.

Oligopeptídeo (Seção 24.4): Um peptídeo constituído de 3 a 10 aminoácidos.

Oligossacarídeos (Seção 22.1A): Um carboidrato que hidrolisa produzindo de 2 a 10 moléculas de monossacarídeo.

Orientador meta (Seção 15.10B): Um grupo retirador de elétrons em um anel aromático. O produto principal da substituição aromática eletrofílica em um anel possuindo um grupo orientador meta será a entrada do eletrófilo no anel na posição meta em relação ao grupo orientador.

Osazona (Seção 22.8): Uma 1,2-bis-aril-hidrazona formada pela reação de uma aldose ou cetose com três equivalentes molares de uma aril-hidrazona. As mais comuns são as fenilosazonas, formadas pela reação com a fenil-hidrazina, e as 2,4-dinitrofenil-hidrazonas.

Oxima (Seção 16.8B): Uma imina na qual um grupo hidroxila está ligado ao átomo de nitrogênio.

P

Peptídeo (Seção 24.4): Uma molécula constituída de aminoácidos ligados através de ligações amida.

Piranose (Seção 22.2C): Um açúcar no qual o acetal cíclico ou o anel hemiacetal é de seis membros.

Polímero atático (Tópico Especial B.1): Um polímero em que a configuração nos centros estereogênicos ao longo da cadeia é ao acaso.

Polímero de adição (Seção 10.10 e Tópico Especial A): Um polímero que resulta de uma adição em etapas de monômeros a uma cadeia (geralmente através de uma reação em cadeia) sem a perda de outros átomos ou moléculas no processo. Também chamado de crescimento de cadeia.

Polímero de condensação (veja **Polímero de crescimento em etapas**, Seção 17.12 e Tópico Especial C): Um polímero produzido quando os monômeros bifuncionais (ou monômeros potencialmente bifuncionais) reagem entre si através da eliminação intermolecular de água ou de um álcool. Os poliésteres, as poliamidas e as poliuretanas são todos polímeros de condensação.

Polímero de crescimento em etapas (Veja também **Polímero de condensação**, Seção 17.12 e Tópico Especial C): Um polímero produzido quando os monômeros bifuncionais (ou monômeros potencialmente bifuncionais) reagem entre si através da eliminação intermolecular de água ou de um álcool. Os poliésteres, as poliamidas e as poliuretanas são todos polímeros de condensação.

Polímero isotático (Tópico Especial B.1): Um polímero no qual a configuração em cada centro estereogênico ao longo da cadeia é a mesma.

Polímero sindiotático (Tópico Especial B.1): Um polímero no qual a configuração nos centros estereogênicos ao longo da cadeia alterna-se regularmente: (*R*), (*S*), (*R*), (*S*), etc.

Polipeptídeo (Seção 24.4): Um peptídeo constituído de muitos aminoácidos (>10).

Polissacarídeo (Seções 22.1A e 22.13): Um carboidrato que, em uma base molecular, sofre quebra hidrolítica para produzir muitas moléculas de um monossacarídeo. Também denominado glicano.

Ponto isoelétrico (Seção 24.2C): O pH no qual o número de cargas positivas e negativas em um aminoácido ou proteína é igual.

Prostaglandinas (Seção 23.5): São ácidos carboxílicos C_{20} que contêm um anel de cinco membros, no mínimo uma ligação dupla e vários grupos funcionais contendo oxigênio. As prostaglandinas participam de vários processos biológicos.

Proteína (Seção 24.4): Um grande polímero biológico de aminoácidos α unidos por ligações de amida.

Proteína conjugada (Seção 24.12): Uma proteína que contém um grupo não proteico (chamado de grupo prostético) como parte da sua estrutura.

Proteoma (Seções 25.1 e 25.9): O conjunto de todas as proteínas codificadas no genoma de um organismo e manifestadas a qualquer momento.

Proteômica (Seção 24.14): O estudo de todas as proteínas que são manifestadas em uma célula a qualquer momento.

Q

Quebra específica de sítio (Seção 24.5D): Um método de quebra de ligações peptídicas em sítios específicos e conhecidos usando-se enzimas e reagentes especializados. Por exemplo, a enzima tripsina catalisa preferencialmente a hidrólise de ligações peptídicas no lado do C-terminal da arginina e da lisina. Outras ligações no peptídeo não são quebradas por esse reagente.

R

Radical alila (Seções 13.2A e 13.3): O radical formalmente relacionado ao propeno pela remoção de um átomo de hidrogênio de seu grupo metila. As duas estruturas contribuintes de ressonância do radical deslocalizado incluem, cada uma delas, um elétron desemparelhado em um carbono adjacente a ligação dupla, tal que um orbital *p* em cada um dos três carbonos se sobrepõe para deslocalizar o radical em cada extremidade do sistema alila. O carbono radical é adjacente a uma ligação dupla carbono–carbono.

Radical benzílico (Seção 15.12): O radical constituído de um grupo metileno (CH_2) ligado a um anel benzênico, em que o elétron desemparelhado está *deslocalizado* sobre o grupo metileno e o anel. Devido ao sistema altamente *conjugado*, o radical benzílico tem uma estabilidade excepcionalmente grande.

Reação aldólica cruzada (Seção 19.5): Uma reação aldólica envolvendo como reagentes dois aldeídos ou duas cetonas diferentes. Se ambos reagentes aldol têm hidrogênios α, podem resultar quatro produtos. Reações aldólicas cruzadas são úteis sinteticamente quando um reagente não tem nenhum hidrogênio α, de modo que ele serve somente como um eletrófilo que está sujeito a reagir com o enolato proveniente do outro reagente.

Reação aldólica direcionada (Seção 19.5B): Uma reação aldólica cruzada na qual o ânion enolato desejado é gerado primeiro e rapidamente usando-se uma base forte (por exemplo, LDA). A seguir, o reagente carbonílico a ser atacado pelo enolato é adicionado. Se tanto o *ânion enolato cinético* como o *ânion enolato termodinâmico* são possíveis, esse processo favorece a geração do ânion enolato cinético.

Reação de adição (Seções 3.1, 8.1 a 8.9, 8.12, 8.13, 12.1A, 16.6 e 17.4): Uma reação que resulta em um aumento no número de grupos ligados a um par de átomos unidos através de uma ligação dupla ou tripla. Uma reação de adição é o oposto de uma reação de eliminação.

Reação de condensação (Seções 19.1, 19.2 e 19.4 a 19.6): Uma reação na qual as moléculas tornam-se unidas através da eliminação intermolecular de água ou de um álcool.

Reação de Diels–Alder (Seção 13.11): Em termos gerais, uma reação entre um dieno conjugado (um sistema de 4 elétrons π) e um composto contendo uma ligação dupla (um sistema de 2 elétrons π), chamado de dienófilo, para formar um anel de ciclo-hexeno.

Reação de Mannich (Seção 19.8): A reação de um enol com um cátion imínio (formado a partir da reação de uma amina primária ou secundária com o formaldeído) produzindo um composto carbonilado β-aminoalquilado.

Reação de retroaldol (reação aldólica reversa) (Seção 19.4B): Reações aldólicas são reversíveis; sob certas condições um produto da reação reverterá para seus precursores na reação. Este processo é chamado de *reação de retroaldol*.

Reação de substituição (Seções 3.1, 6.2, 10.3, 15.1 e 17.4): Uma reação na qual um grupo substitui outro grupo em uma molécula.

Reação do halofórmio (Seção 18.3C): Uma reação específica para metilcetonas. Na presença de base ocorrem halogenações múltiplas no carbono do grupo metila; excesso de base leva a substituição acila do grupo trialometil, resultando em um ânion carboxilato e um *halofórmio* (CHX_3).

Reação em cadeia da polimerase (RCP) (Seção 25.8): Um método de multiplicação (ampliação) do número de cópias de uma molécula de DNA. A reação usa as enzimas DNA polimerase para ligar nucleotídeos adicionais a um curto oligonucleotídeo "iniciador" que está ligado a uma fita complementar do DNA, chamada de "modelo". O nucleotídeo que a polimerase liga será aquele que é complementar à base na posição adjacente na fita modelo. Cada ciclo dobra a quantidade de DNA alvo que existia antes daquela etapa. O resultado é um aumento exponencial na quantidade de DNA ao longo do tempo.

Reações aldólicas (Seções 19.4 a 19.6): Reações nas quais o enol ou o enolato de um aldeído ou cetona reage com o grupo carbonila do mesmo aldeído ou cetona, ou de um aldeído ou de uma cetona diferente, formando um β-hidroxialdeído ou β-hidroxicetona e uma nova ligação σ carbono–carbono.

Reações de transferência de acila (Seção 17.4): Uma reação na qual um novo composto acila é formado por uma reação de adição nucleofílica–eliminação em um carbono de carbonila possuindo um grupo de saída.

Rearranjo de Claisen (Seção 21.9): Uma reação de rearranjo sigmatrópico [3,3] envolvendo um alil vinil éter no qual o grupo alila migra para a outra extremidade do sistema vinil. Ocorre a reorganização das ligações conduzindo ao composto carbonílico γ,δ-insaturado.

Regra de Hückel (Seção 14.7): Uma regra afirmando que anéis monocíclicos planares com $(4n + 2)$ elétrons π deslocalizados (isto é, com 2, 6, 10, 14 … elétrons π deslocalizados) serão aromáticos.

Replicação (Seção 25.4C): Um processo no qual o DNA se desenrola, permitindo cada cadeia atuar como um modelo para a formação do seu complemento, produzindo duas moléculas idênticas de DNA a partir de uma molécula original.

Resíduo de aminoácido (Seção 24.4): Um aminoácido que é parte de um peptídeo.

Resolução (Seções 5.16B e 20.3F): O processo pelo qual os enantiômeros de uma forma racêmica são separados.

Ressonância (Seções 3.11A, 13.5 e 15.11B): Um efeito pelo qual um substituinte exerce um efeito doador ou retirador de elétrons através do sistema π da molécula.

Ribozima (Seção 25.5B): Um ácido ribonucleico que atua como um catalisador de reação.

S

Sais de diazônio (Seções 20.6A, 20.6B, 20.7 e 20.8): Sais sintetizados da reação de aminas primárias com ácido nitroso. Sais de diazônio têm a estrutura $[R—N \equiv N]^+ X^-$. Sais de diazônio de aminas alifáticas primárias são instáveis e se decompõem rapidamente; aqueles oriundos de aminas aromáticas primárias se decompõem lentamente quando resfriados e são úteis na síntese de compostos aromáticos substituídos e *azo* compostos.

Sal de amínio (Seção 20.3D): O produto da reação de uma amina, atuando como uma base de Brønsted–Lowry, com um ácido. A amina pode ser primária, secundária ou terciária. O nitrogênio carregado positivamente em um sal de amínio está unido no mínimo a um átomo de hidrogênio. (Um sal de amônio não tem nenhum átomo de hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio.)

Sal de amônio quaternário (Seções 20.2B e 20.3D): Compostos iônicos nos quais um nitrogênio possui quatro grupos orgânicos e uma carga positiva, emparelhado com um contraíon.

Saponificação (Seções 17.7B e 23.2C): Hidrólise de um éster promovida por base.

Sililação (Seções 11.11E e 17.7C): Conversão de um álcool R—OH em um éter silílico (geralmente da forma $R—O—SiR'_3$, onde os grupos ligados ao silício podem ser iguais ou diferentes). Éteres silílicos são utilizados como grupos protetores para a funcionalidade do álcool.

Síntese de oligonucleotídeos (Seção 25.7): Síntese de sequência específica de nucleotídeos, frequentemente através de técnicas automatizadas na fase sólida, na qual a cadeia nucleotídica é formada pela adição de um nucleotídeo protegido ligado a uma fase sólida (geralmente um "vidro de porosidade controlada"), na presença de um agente de acoplamento. O triéster fosfito que resulta do acoplamento é oxidado ao triéster fosfato com iodo, produzindo uma cadeia que foi aumentada em um nucleotídeo. O grupo protetor é então removido e as etapas (acoplamento, oxidação, retirada da proteção) são repetidas. Depois que o oligonucleotídeo desejado foi sintetizado, ele é liberado do suporte sólido e os grupos protetores restantes removidos.

Síntese de peptídeo em fase sólida (SPFS) (Seção 24.7D): Um método de síntese de peptídeos no qual o peptídeo é sintetizado sobre um suporte sólido, um resíduo de aminoácido de cada vez. O primeiro aminoácido do peptídeo é ligado como um éster entre seu grupo ácido carboxílico e uma hidroxila do suporte sólido (uma pérola polimérica). A seguir, ele é tratado com uma solução do segundo aminoácido e reagentes de acoplamento apropriados, formando um dipeptídeo. Reagentes em excesso, produtos secundários etc. são removidos. Ligações posteriores são sintetizadas da mesma maneira. A última etapa da síntese é a separação do polipeptídeo do suporte polimérico e a purificação.

Síntese do éster acetoacético (Seção 18.6): Uma sequência de reações envolvendo a remoção do hidrogênio α do 3-oxobutanoato de etila (acetoacetato de etila, também chamado de "éster acetoacético"), criando um ânion estalizado por ressonância que pode servir então como um nucleófilo em uma reação S_N2. O carbono α pode ser substituído duas vezes; a funcionalidade do éster pode ser convertida em um ácido carboxílico que, depois de descarboxilação, produz uma cetona substituída.

Síntese do éster malônico (Seção 18.7): Uma reação na qual o hidrogênio α do propanodioato de dietila (malonato de dietila, também chamado de "éster malônico") é removido, formando um ânion estabilizado por ressonância que pode servir como um nucleófilo em uma reação S_N2. O carbono α pode ser substituído duas vezes; o grupamento éster pode ser convertido em um ácido carboxílico que, depois de descarboxilação, formará uma cetona substituída.

Sínton (Seções 8.21B, 18.6 e 18.7): Os fragmentos que resultam (no papel) da desconexão de uma ligação. O reagente real que, em uma etapa sintética, fornecerá o sínton é chamado de *equivalente sintético*.

Sistema insaturado conjugado (Seção 13.1): Moléculas ou íons que têm um sistema π estendido. Um sistema conjugado que tem um orbital p em um átomo adjacente a uma ligação múltipla; o orbital p pode ser de outra ligação múltipla ou de um radical, carbocátion ou carbânion.

Sítio ativo (Seção 24.9): O local onde o substrato se liga a uma enzima.

Substituição aromática nucleofílica (Seção 21.11A): Uma reação de substituição na qual um nucleófilo ataca um anel aromático possuindo um forte grupo retirador de elétrons na posição orto ou para (ou nas posições orto e para) relativa ao sítio de ataque e o grupo de saída. Esta etapa é uma reação de adição que produz um carbânion arila (chamado de Complexo de Meisenheimer) o qual é estabilizado pelo grupo retirador de elétrons no anel. A perda do grupo de saída em uma etapa de eliminação regenera o sistema aromático, formando um composto aromático substituído, de modo que no global ocorreu um processo de adição–eliminação.

Substituições aromáticas eletrofílicas (Seções 15.1, 15.2 e 21.8): Uma reação de compostos aromáticos na qual um *eletrófilo* ("buscador de elétron" — um íon positivo ou outra espécie deficiente de elétron com uma carga positiva grande, parcial ou global) substitui um hidrogênio ligado ao carbono de um anel aromático.

Substituinte alílico (Seção 13.2): Refere-se a um substituinte em um átomo de carbono adjacente a uma ligação dupla carbono–carbono.

Substituinte benzílico (Seção 15.15): Refere-se a um substituinte em um átomo de carbono adjacente a um anel benzênico.

Substrato (Seções 6.2 e 24.9): A molécula ou íon que sofre reação.

Sulfas (Seções 20.9 e 20.10): Agentes antibactericidas constituídos por sulfonamidas. A maioria desses fármacos tem a estrutura geral p-$H_2NC_6H_4SO_2NHR$. As sulfas atuam como *antimetabólitos* (elas inibem o crescimento de microrganismos) inibindo as etapas enzimáticas que estão envolvidas na síntese do ácido fólico; quando privados do ácido fólico, os microrganismos morrem.

Sulfonamidas (Seção 20.9): Um derivado amida de um ácido sulfônico geralmente formado pela reação da amônia ou de uma amina primária ou secundária com um cloreto de sulfonila, resultando em compostos tendo as fórmulas gerais $R'SO_2NH_2$, $R'SO_2NHR$ ou $R'SO_2NR_2$, respectivamente.

T

Tautomerização (Seção 18.2): Uma isomerização na qual tautômeros são interconvertidos rapidamente, como na tautomerização ceto-enol.

Tautômeros (Seção 18.2): Isômeros constitucionais que são facilmente interconvertidos. Os tautômeros ceto e enol, por exemplo, são rapidamente interconvertidos na presença de ácidos e bases.

Terpeno (Seção 23.3): Os terpenos são lipídeos que têm uma estrutura que pode ser deduzida no papel pela união de unidades de isopropeno.

Terpenoides (Seção 23.3): Derivados de terpenos contendo oxigênio.

Transcrição (Seção 25.5): Síntese de uma molécula de RNA mensageiro (RNAm) que é complementar a uma seção de DNA que carrega informação genética.

Transesterificação (Seção 17.7A): Uma reação envolvendo a troca da parte alcoxila de um éster por um grupo alcoxila diferente, resultando em um novo éster.

Translação (Seção 25.5E): A síntese ribossômica de um polipeptídeo usando um modelo de RNAm.

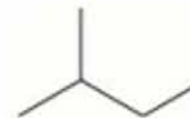
Triacilgliceróis (Seção 23.2): Um éster do glicerol (glicerina) no qual todos os três grupos hidroxila são esterificados.

Tripeptídeo (Seção 24.4): Um peptídeo constituído de três aminoácidos.

Trissacarídeos (Seção 22.1A): Um carboidrato que, quando hidrolisado, produz três moléculas de monossacarídeos.

U

Unidade de isopreno (Seção 23.3): Um nome para a unidade estrutural encontrada em todos os terpenos:



Z

Zwitterion (veja **Íon dipolar** e Seção 24.2C): Outro nome para um íon dipolar.

Capítulo 13

Abertura do capítulo, p. 1: © Nathan Griffith/Corbis/Corbis (DC)/ Latinstock.

Capítulo 14

Abertura do capítulo, p. 49: (esquerda) Elena Schweitzer/iStockphoto; (direita) © Media Bakery. **p. 72:** Imagem cortesia de C. M. Lieber, Harvard University. **p. 74:** © Media Bakery. **p. 81:** Foto de Lisa Gee.

Capítulo 15

Abertura do capítulo, p. 93: PhotoDisc, Inc./Getty Images.

Capítulo 16

Abertura do capítulo, p. 146: © Media Bakery.

Capítulo 17

Abertura do capítulo, p. 194: Manfred Vollner/Peter Arnold, Inc. **p. 195:** Jeanne White/Photo Researchers, Inc. **p. 226:** Michael Rosenfield/Stone/Getty Images.

Capítulo 18

Abertura do capítulo, p. 244: Purestock.

Capítulo 19

Abertura do capítulo, p. 280: © Media Bakery.

Capítulo 20

Abertura do capítulo, p. 321: © Media Bakery. **p. 346:** Charles D. Winters/Photo Researchers, Inc.

Capítulo 21

Abertura do capítulo, p. 372: iStockphoto. **p. 387:** Thomes Eisner and Daniel Aneshansley, Cornell University. **p. 395:** Imagem cortesia de Jan Haller, reproduzida com permissão de Ralf Warmuth.

Capítulo 22

Abertura do capítulo, p. 425: Andrew Syred/Microscopix. **p. 455:** The Photo Works/Photo Researchers, Inc. **p. 461:** Harry Sieplinga/ HMS Images/The Image Bank/Getty Images, Inc.

Capítulo 23

Abertura do capítulo, p. 473: C. Raines/Visuals Unlimited. **p. 479:** Roberty Brosan/Time Life Pictures/Getty Images.

Capítulo 24

Abertura do capítulo, p. 507: Alfred Pasieka/Photo Researchers, Inc. **p. 526:** Stan Flegler/Visuals Unlimited.

Capítulo 25

Abertura do capítulo, p. 555: Tek Image/Photo Researchers, Inc. **p. 585:** Simon Terry/Photo Researchers, Inc.

Índice

A

- Absorção máxima para dienos, 24
- Absortividade molar, 23
- Acenaftileno, 69
- Acetal(is), 161, 163
  - catalisado por ácido, formação de, 164
  - cíclicos, 165
- Acetaldeído, 76, 146, 246
- Acetamida, 201, 328
- Acetanilida, 119
- Acetato
  - de benzila, 214
  - de fenila, 119
  - de isopentila, 200
- Acetila, grupo, 102
- Acetilação, 262
- Acetilcolinesterase, 333
- Acetoacetato de etila, 259, 281
- Acetofenona, 51, 102, 103, 148
- Acetona, 27, 147, 148, 376
  - enolato de, 246
- Acidez dos hidrogênios α dos compostos carbonílicos, 245
- Ácido(s)
  - acético(s), 102
    - substituídos, síntese dos, 262
  - acetilsalicílico, 50, 383
  - adípico, 231
  - α-halocarboxílicos, 252
  - aldáricos, 442
  - aldônico, 442
    - síntese, 442
  - antranílico, 394
  - araquidônico, 476
  - ascórbico, 218
  - aspártico, 511, 536
  - benzenossulfônico, 51, 99
  - benzoico, 50, 51, 102, 131, 206
  - 3-benzoilpropanoico, 107
  - carbônico, 228
  - carboxílicos, 195
    - acidez dos, 196
    - anidridos de, 211
    - descarboxilação de, 228
    - e seus derivados, 194-243
    - insaturados, 476
    - preparação de, 204
    - reações de, 232
      - anidridos de, 212
  - ciclobutanocarboxílico, 265
  - *cis*-octadecenoico, 476
  - clorobutanoico, 198
  - cólico, 494
  - de Lewis, 35
  - desoxirribonucleico, 556, 563
    - de várias espécies, composição, 565
  - dialquilacético, 265
  - dicarboxílicos, 199
  - 2,4-difluorobenzenossulfônico, 52
  - 2,2-dimetilpropanoico, 206
  - 3,5-dinitrobenzoico, 2
  - esteárico, 476
  - 4-etanoilbenzenossulfônico, 148
  - 4-fenilbutanoico, 107
  - fólico, 356
  - fórmico, 444
  - fortes, 159
  - fosfatídico, 497
  - fosfórico, 497
  - ftalâmico, 220
  - ftálico, 211
  - fumárico, 211
  - glutâmico, 536
  - glutárico, 265
  - graxo(s), 475
    - composição em, obtida na hidrólise de gorduras e óleos comuns, 477
    - comuns, 476
    - insaturados, 475
      - reações da cadeia alquenila de, 482
    - ômega-6, 476
    - reações do grupo carboxílico dos, 482
    - saturados, 475
  - hexadecanoico, 476
  - hexenoico, 196
  - inorgânicos, cloretos derivados de, 209
  - láctico, 76
  - linoleico, 476
  - maleico, 211
  - 2-metanoilbenzoico, 148
  - mirístico, 476
  - *m*-nitrobenzoico, 52, 131
  - monoalquilacético, 265
  - *N*-acetilmurâmico, 462
  - nicotínico, 333
  - nítrico, oxidação com, 442
  - nucleico e síntese de proteínas, 555-588
  - octadecanoico, 476
  - *o*-formilbenzoico, 148
  - oleico, 476
  - *o*-nitrobenzoico, 52
  - *p*-acetilbenzenossulfônico, 148
  - palmítico, 476
  - palmitoleico, 476
  - pentanoico, 206
  - pícrico, 378
  - pirúvico, 76
  - *p*-nitrobenzoico, 52
  - salicílico, 383
  - sialil-Lewis, 425, 464
  - succínico, 211
  - sucrônico, 456
  - tetradecanoico, 476
  - valérico, 195
- Acila
  - compostos de, testes químicos para, 230
  - grupo, 148
- Acilação(ões) de Friedel-Crafts, 102, 103
  - aplicações sintéticas das, 106
- Acilazida, 342
- Aclavinona, 384
- Acoplamento
  - cruzado, reações de, 408
  - de Miyaura-Suzuki, 408, 409
  - de Sonogashira, 411
  - de Stille, 408, 410
- Acroleína, 303
- Açúcar(es)
  - não redutor, 441
  - que contêm nitrogênio, 462
  - redutores, 441
- Adenina, 559
- Adenosina trifosfato, síntese, 428
- Adição
  - a aldeídos e cetos α,β-insaturados, 300
  - aldólica, 288
    - desidratação do produto de, 290
  - conjugada, 300
    - de enolatos, 303
    - de uma amina, 302
  - de álcoois, 161
  - de aminas primárias e secundárias, 167
  - de cianeto de hidrogênio, 171
  - de enóis e enolatos a aldeídos e cetonas, 287
  - de ilídeos, 173
  - de Michael, 267, 303
  - de um nucleófilo forte a um aldeído ou cetona, 159
  - nucleofílica, 244
    - à ligação dupla carbono-oxigênio, 158
    - catalisada por ácido a um adeído ou cetona, 159
    - -eliminação, 207
      - no carbono acílico, 194
  - simples, 300
- Adipócitos, 478
- Aduto, 33
  - de Diels-Alder, 35
- Agentes oxidantes, 132
- Aglicona, 436
- Água de bromo, 442
- Alanina, 509
- Alcadienos, 15
- Alcadiino, 15
- Alcanoíla, grupo, 148
- Alcatrieno, 15
- Álcool
  - alílico, 292
  - benzílico, 214
  - de alto ponto de ebulição, 215
  - de cadeia longa, 482
  - saturado, 292
  - *sec*-butílico, 215
- Aldeídos
  - a partir de
    - cloretos de acila, 152

ésteres e nitrilas, 153
α,β-insaturado, 292
cetonas e, 146-193
contra cetonas, 160
derivados de, 177
fórmula geral de um, 147
oxidação de, 177
por oxidação de álcoois primários, 150
por ozonólise de alquenos, 151
por redução de cloretos de acila, ésteres e nitrilas, 151
propriedades
espectroscópicas, 178
físicas, 178
síntese de, 150
Alder, Kurt, 2
Alditóis, 445
Aldo-hexoses, família D das, 450
Aldol, 292
Aldopentoses, 450
Aldoses, 441, 442
família D das, 449
Aldotetrose, 429, 450
Aldotriose, 450
α-aminonitrila durante a síntese de Strecker, formação de uma, 516
α-bromotolueno, 125
α-caroteno,486
α-damascona, 150
α-helicoidal, 536
α-ionona, 150
α-queratina, 535
α-tetralona, 107
Alila, radical, 2
Alitame, 456
Alquenilbenzenos
conjugados, estabilidade dos, 128
ligação dupla de, adições à, 128
Alquenino, 15
Alqueno, 95
álcool, 244
Alquil aril éteres, quebra dos, 380
Alquila
carbamatos de, 227
cloroformiatos de, 227
Alquilação
de aminas terciárias, 336
de amônia, 334
de Friedel-Crafts, 100, 101
direta
de cetonas via enolatos de lítio, 255
de ésteres, 256
do íon azida, 335
do NH_3, 334
redutora da amina, 337
Alquilbenzenos
cadeia lateral de, reações da, 122
reatividade de, 121
Amidas, 200, 527
reações de, 234
síntese, 218
Amido, 457
Amilopectina, 457
estrutura, 458
Amilose, 457, 458
Amina(s), 321-371
adição conjugada de uma, 302
análise de, 357
aromáticas através da redução de nitrocompostos, 336
basicidade das, 325
biologicamente importantes, 332
como agentes de resolução, 330
em soluções aquosas de ácidos, solubilidade de, 330
estrutura, 323, 324
heterocíclicas, 323
monoalquilação de uma, 340
nomenclatura, 322
oxidação de, 344
preparação de, 334
primárias, 322, 353
preparação através da aminação redutora dos rearranjos de Hofmann e de Curtius, 340
rearranjos de Hofmann e de Curtius, 340
redução de nitrilas, oximas e amidas, 339
propriedades físicas, 323, 324
reações e, 343
secundárias, 322
através da
aminação redutora, 337
da redução de nitrilas, oximas e amidas, 339
terciárias, 322
através da aminação redutora, 337
versus amidas, 328
Aminação redutora, 337
Aminoácidos
como íons dipolares, 512
e proteínas, 507-554
essenciais, 512
fontes, 74
estruturas, 509
nomes, 509
Aminoaçúcares, 462
Amonólise, 220
Analisador automático de aminoácidos, 519
Análise sequencial completa, 522
Andrógenos, 491
Androsterona, 491
Anel(éis), 2
benzênico, 49, 98
de fenóis, reações do, 381
oxidação do, 130
corrente de, 63
corrina, 423
pontos de união do, 69
Anelação de Robinson, 304
Anemia falciforme, 526
Anetol, 49
Anidrase carbônica, 226, 543
Anidrido, 527
acético, 103, 200, 214
cíclicos, 211
de ácidos carboxílicos, 211
amidas a partir de, 220
síntese, 211
etanoico, 200
ftálico, 211, 220
maleico, 200
misto, 530
succínico, 107, 211
Anilina, 51, 119, 392
Ânion
ciclopentadienila, 64, 68
do malonato de dietila, 265
enolato, 245
estabilizado por ressonância, 229
Anisol, 51
Anômeros, 432
α, 433
β, 433
Antiaromático, 62
Antibiótico(s)
anticâncer policetídio, 383
derivados de carboidratos, 465
Anticorpos, 464
catalíticos, 546
Antígenos, 464
Anti-histaminas, 332
Antocianina, 1
Antraceno, 69
Anulenos, 61, 62, 64
Aquiral, 248
Arenos, 122
Arginina, 511
Arilaminas, 322
basicidade de, 326
Asparagina, 511, 536
Aspartame, 421, 422, 456
Aspirina, 50, 438
Átomo(s)
de carbono
anomérico, 432
hibridizados, 59
de hidrogênio alílicos, 3
de oxigênio catiônico, 376
Axônios, 500
Azuleno, 71

B

Bancos de dados de sequências, 523
Bandas de estiramento do IV carbonilas de aldeídos e cetonas, 178
Base de Mannich, 305
Basicidade
das aminas, 325
heterocíclicas, 328
de arilaminas, 326
Baunilha, grãos de, 146
Beer, lei de, 24
Benzaldeído, 49, 146-148
Benzamida, 201, 336
Benzeno(s), 49, 51
descoberta do, 50

dissubstituído, orientação em, 133
estabilidade termodinâmica do, 56
estrutura
de Kekulé para, 54
explicação pela teoria do orbital molecular, 58
teorias modernas da, 56
halogenação do, 97
meta-dissubstituídos, 80
monossubstituídos, 79
nitração do, 98
nitrato de, 98
orto-dissubstituídos, 80
para-dissubstituídos, 80
reações do, 53
substituído, 108
espectros de infravermelho de, 79
sulfonação do, 99
Benzenocarbaldeído, 147
Benzila, grupo, 53
Benzilamina, 340
Benziletilamina, 340
Benzino, 391, 392
gráfico molecular do, 395
Benzofenona, 108, 148
Benzoíla, grupo, 102
Benzo[*a*]pireno, 69, 77
Besouro bombardeiro, spray nocivo do, 387
β-caroteno, 26, 486
β-cetoácidos, 229
β-ceto-ésteres, 281
β-dicarboxílico, 230
β-ionona, 150
β-pineno, 485
β-selineno, 485
Bifenila(s), 398
policloradas. *Veja* PCB
Biomolécula de metal de transição, 423
Bioquímica, compostos aromáticos na, 74
Biossíntese de antibiótico anticâncer policetídio, 383
Birch, redução de, 136
Bloqueadores, 132
Bócio, 93
Borato de alquenila, 409
Borracha
natural, 487
vulcanizada, 487
Bromação, 381
alílica, 5, 6
aromática eletrofílica, 97
Brometo
de benzila, 125
de tropílio, 66
Bromo, 97
Bromobenzeno, 51, 97, 206
Brucina, 331
1,3-Butadieno, 2, 16
conformações do, 17
orbitais moleculares do, 18
Butanona, 148
Butilacetoacetato de etila, 259
Butilbenzeno, 53, 104

C

Cadeia lateral
halogenação da, 125
oxidação da, 129
polipeptídica com um RNAm atuando como modelo, 577
Caliqueamicina γ_1^I na clivagem do DNA, ativação da, 304
Calor de hidrogenação de alquenos e alcadienos, 19
Campo magnético
aplicado, 63
induzido dos elétrons π do benzeno, 63
Carbaldeído, sufixo, 147
Carbamatos de alquila, 227
Carbocátion(s)
alílico, 2, 134
benzílicos, 134
ciclo-hexadienila não aromático, 95
estabilidade dos, ordem relativa de, 10
estabilizado por ressonância, 11
Carboidratos, 425-472
antibióticos derivados de, 465
classificação, 426
metabolismo, 427
Carbonato de dialquila, 226
Carbonila, grupo, 147
Carbonilação, 410
Carbono
acílico, 207
α-halogenação no, 249
da carbonila, 160
nucleofílico, 267
Carbono-oxigênio, ligação dupla
adição(ões) nucleofílica(s) à, 158
reversibilidade das, 160
Carboxipeptidases, 522
Carcinogênicos, 76
Cariofileno, 485
Carotenos, 1
Catalisador(es)
de Grubbs, 412
de metais de transição, 408
de Wilkinson, 408, 419
de Ziegler-Natta, 487
projetados, 507
Cátion(s)
alila, 10
benzílicos, 124
ciclopentadienila, 66
imínio, 305
oxônio, 159
Cefalinas, 498
Celobiose, 455
Celofane, 461
Células de Schwann, 473
Celulose
derivados de, 461
estrutura proposta para, 460
seção de uma cadeia de, 459
Cetona(s)
a partir de
alquenos, arenos e álcoois
secundários, 155
nitrilas, 156
aldeídos e, 146-193
derivados de, 177
fórmula geral de uma, 147
propriedades
espectroscópicas, 178
físicas, 149
síntese de, 155
Cetopentose, 429
Cetoses, 441, 445
Cianidina, 1
Cianoidrinas, formação, 171
Ciclamato, 456
Ciclização(ões)
aldólica, 300
via condensações aldólicas, 299
Ciclobutadieno, 67
Ciclo-hepatatrieno, 65
1,3-Ciclo-hexadieno, 56
Ciclo-hexano, 56
estabilidades relativas do, 57
Ciclo-hexanocarbaldeído, 147
Ciclo-hexanol, 102, 377
Ciclo-hexeno, 56, 101
Ciclo-hexilbenzeno, 101, 102
Ciclo-octatetraeno, 55, 68
Ciclopentadieno, 36, 64
Cinamaldeído, 49, 146, 296
cis-Decalona, 249
Cisteína, 510
Cistina, 510
Citidina, 559
Citoplasma, 571
Citosina, 559
Citronelal, 150
Civetona, 150
Clemmensen, redução de, 106, 107, 167
Clivagem oxidativa de compostos poli-hidroxilados, 443
Cloração alílica, 3
Clordiazepóxido, 333
Cloreto
de 4-fenilbutanoíla, 107
de acetila, 102, 200
de ácidos, 102
de acila, 152, 200, 342
éteres a partir de, 214
reações, 233
síntese, 209
de alila, 3
de benzenodiazônio, 351
de benzoíla, 102, 200
de butila, 206
de etanoíla, 200
de fenilmetila, 53
de propanoíla, 107, 200
de *terc*-butila, 206
de tionila, 102
derivados de ácidos inorgânicos, 209
Clorfeniramina, 333
Cloroacetamida, 220
Cloroacetato de etila, 220

Clorobenzeno, 51, 97, 388
substituições eletrofílicas, 112
Clorofila, 428
Cloroformiato(s)
de alquila, 227
de benzila, 528
Clorofórmio, 474
na água potável, 252
5-Cloropentanal, 147
Cloroplasto de milho, esquema, 427
3-Cloropropeno, 3
Código genético
do RNA mensageiro, 574
transcrição, 571
Colesterol, 490
Complexos
de carbeno de rutênio, 412
de metais de transição, 415
reações de, 417
enzima-substrato, 538
metálicos, contagens de elétrons nos, 416
π, 418
Composto(s)
alifáticos, 50
antiaromáticos, 66
aromáticos, 49-92
benzenoides, 68
deslocalização de elétrons nos, evidência da, 63
espectros de massa de, 81
heterocíclicos, 72
na bioquímica, 74
não benzenoides, 71
reações de, 93-145
redução de, 136
β-dicarbonilados por acilação de enolatos de cetonas, 286
β-dicarbonílicos, enolatos de, 257
carbonilados, reações de condensação e de adição conjugada de, 280
de acila
propriedades espectroscópicas dos, 202
reatividade relativa de, 208
testes químicos para, 230
não aromáticos, 66
poli-hidroxilados, clivagem oxidativa, 443
Comprimento de onda, 21
correspondente à absorção máxima de hidrocarbonetos insaturados, 27
Condensação(ões)
aldólica(s), 281, 287
catalisadas por ácido, 291
ciclizações via, 299
cruzadas, 293
usando bases fortes, 297
usando bases fracas, 294
reações de, 290
de Claisen, 281, 282
cruzada, 284
intramolecular, 283
-Schmidt, 294
de Dieckmann, 283, 284
reações de, 231
e de adição conjugada de compostos carbonilados, 280-320
Conexões sintéticas envolvendo enolatos, 320
Conformação(ões)
do 1,3-butadieno, 17
em espiral, 536
em laço, 536
s-cis, 35
s-trans, 35
Constantes de acidez de fenóis, 377
Contagem de elétrons nos complexos metálicos, 416
Controle
cinético, 31
de equilíbrio, 31
de velocidade, 31
termodinâmico, 31
Cope, eliminação de, 360
Corante fluorescente doador-receptor, 580
Corpo lúteo, 492
Corrente de anel, 63
Cortisol, 493
Cortisona, 37, 493
Cram, Donald, 394
Criptoxantina, 1, 3
Cromatografia líquida de alta performance, 28
C-terminal, análise de, 522
Cumeno, 101, 123, 375
Curva(s)
de dilatação para a alanina, 514
reversas, 536
Curvaturas β, 536

D

Daunomicina, 383, 384
DCC (diciclo-hexilcarbodiimida), 221
Degradação
de Edman, 520
de Ruff, 449
Derivados
benzênicos, nomenclatura, 51
da esfingosina, 500
Desacilases, 516
Desalogenação bactericida de um derivado de PCB, 391
Desaminação por diazotação, 349
Desativadores e orientadores orto-para, 111
"Desblindagem", 64
Descarboxilação de radicais de carboxila, 230
Desidratação, 160
do produto de adição aldólica, 290
Deslocalização de elétrons nos compostos aromáticos, evidência da, 63
Deslocamentos químicos, 204
Desoxiaçúcares, 461
Desoxirribose, 462
Destritilação, 582
D-Glicosamina, 462
Dialquilação, 258
Dialquilcarbodiimidas, 221
Diastereoisômeros, 431
Diazepam, 333
Dibenzo[*a*, *l*]pireno, 69
Diciclopentadieno, 36
Dicloreto
de carbonila, 226
fosgênio, 226
Didesoxinucleotídeo, 578, 579
Diels, Otto, 2
Dieno(s)
cíclicos, 36
conjugados, ataque eletrofílico sobre, 29
dienófilo, 33
Dienófilo, 33
Digitoxigenina, 494
9,10-Di-hidroantraceno, 108
Diidropirazol, 303
Diidroxiacetona, 445
Diisopropilamida de lítio, 254
Dimetoxitritila, 582
Diosgenina, 495
Dipeptídeos, 517
Dissacarídeos, 426, 427, 452
DNA. *Veja também* Ácido desoxirribonucleico, 556
replicação do, 568, 569
sequência de bases do, determinação, 578
sequenciamento de, 579
Doença
de Krabbe, 474
de Tay-Sachs, 474
Doxorrubicina, 383
Duplas camadas de lipídios, 498

E

Edulcorantes artificiais, 455
Efeito(s)
de grupos doadores de elétrons, 113
de ressonância, 115
indutivos, 115
do átomo de cloro desativa o anel, 120
orientador, 118
retirador de elétrons de um grupo fenila, 327
Elementos de transição, 415
Eletrófilo, 95
Eletroforese em gel, aparelho para, 581
Elétrons
de valência, 420
desemparelhados, 12
deslocalização de, 16
doação de, através
de efeito indutivo, 111
ressonância, 111
Eliminação, 207
de Cope, 360
de Hofmann, 359
envolvendo compostos de amônio, 359
redutiva, 419
Elion e Hitchings, 563
Emparelhamento de bases adenina com timina, 567

Enaminas, 170
formação de, 171
síntese de, 266
Encaixe induzido, 538
Energia(s)
de ressonância, 58
livre, 32
relativas dos orbitais moleculares π, 60
Enol(óis), 244
formas, 15
Enolato(s), 244, 248
aquiral, 249
cinético, 255
de acetona, 246, 257
de compostos β-dicarbonílicos, 257
de lítio, 254, 297
síntese aldólica direcionada usando um, 297
de pentano-2,4-diona, 257
estabilizado por ressonância, 269
formação regiosseletiva, 254
termodinâmico, 255
Enolização, 438
catalisada por
ácido, 248
base, 248
Enzima
especificidade das, 538
humana anidrase carbônica, estrutura da, 536
modo de ação de uma, 539
suicida, substrato de, 306
Epímeros, 249, 447
Equação de Henderson-Hasselbalch, 513
Equivalente sintético, 259
Esfingolipídios, 500
Esfingosina, derivados da, 500
Especificidade geométrica, 539
Espectro(s)
de absorção, 23
de infravermelho de benzenos substituídos, 79
de massa de
aldeídos e cetonas, 160
compostos aromáticos, 81
de RMN
de ^{13}C, 77
totalmente desacoplado de um tribromobenzeno, 79
de ^{1}H, 77
de aldeídos e cetonas, 179
eletromagnético, 21, 22
eletrônicos, 24
no IV, 202
no ultravioleta-visível de compostos aromáticos, 80
no UV, 180
Espectrofotômetros UV-Vis, 22
diagrama de um, 23
Espectrometria
de massa
de ionização eletrospray, 549
tandem, 523
sequencial, 523
Espectroscopia
de compostos aromáticos, 77
de RNM, 63
no infravermelho, 201
no ultravioleta-visível, 20
usos analíticos, 27
Esqualeno, 485
Esquema de cores para as fórmulas químicas, 96
Estabilidade
dos dienos conjugados, 19
relativa, 5
do radical de alila, 6
termodinâmica do benzeno, 56
Estado de hibridização, 17
Éster(es), 199, 212
a partir de
cloretos de acila, 214
de anidridos de ácidos carboxílicos, 214
acetoacético
de sódio, 281
síntese, 258
catalisada por ácido, 213
de metila, 482
dialquilacetoacético, 258
malônico, síntese do, 262
monoalquilacetoacético, 258
reações de, 234
sodioacetoacético, 258
Estereoquímica da reação de Diels-Alder, 35
Esterificação, 212
catalisada por ácido, 213
de um ácido catalisada por ácido, 213
de Fischer, 212
Esteroides, 487
estrutura, 488
hidrocarbonetos, nomes de, 489
nomenclatura sistemática, 488
reações de, 495
séries 5α e 5β de, 488
Estigmasterol, 495
Estireno, 123
síntese industrial de, 125
Estradiol, 491
Estricnina, 331
Estrógenos, 491, 492
Estrona, 491
Estruturas
de C60, 71
de C70, 71
de Kekulé, 55
para naftaleno, 69
para o benzeno, 54
para o pireno, 70
de Lewis, 12
de ressonância, 11, 95
para o enolato deslocalizado, 245
do gás nobre, 13
Etanal, 147
Etanoíla, grupo, 148
Etanol, 76, 293
Éter(es)
de benzila, 439
de Williamson, 439
dietílico, 474
formação, 439
TBDPS, formação regiosseletiva, 437
Etil fenil cetona, 107
Etilbenzeno, 123
Etinilestradiol, 492
Eugenol, 49
Éxons, 571

F

Faraday, Michael, 50
Fenantreno, 69
(*E*)-2-fenil-2-butano, 53
Fenila, grupo, 52
Fenilação, 395
Fenilacetaldeído, 147
Fenilalanina, 74, 510, 536
hidroxilase, 75
Feniletanal, 147
Fenileteno, 123
2-Feniletilaminas, 332
2-Fenil-heptano, 53
Fenilosazona, 446
formação de, 446
Fenobarbital, 333
Fenol, 51, 119
análise espectroscópica de, 396
como ácidos
força dos, 377
reações, 377
de ocorrência natural, 374
distinguindo e separando de álcoois e ácidos carboxílicos, 379
e haletos de arila, 372-424
estrutura, 373
de ressonância para o, 378
nomenclatura, 373
propriedades físicas, 374
síntese, 375
Fenômeno da pressão osmótica, 458
Fischer
Emil, 430
esterificações de, 212
projeção de, 430
Fluorobenzeno, 51
5-Fluoruracila, 306
Formaldeído, 146, 147
Formila, grupo, 148
Fórmula(s)
aldeído, 147
cetona, 147
de Haworth, 431, 432
de Kekulé para o benzeno, 55
estruturais para os monossacarídeos, 430
Fosfatídeos, 498
Fosfatidilserinas, 498
Fosfato piridoxal, 170
Fosfito de trietila, 176
Fosfolipídios, 497
Fosforamidito, 582

Fotoquímica da visão, 25
Fotossíntese, 427
Frequência, 21
Friedel-Crafts
acilação de, 102, 103
alquilação de, 100
reações de, limitações da, 104
Frutose, 426
Frutosídeos, 435
Ftalamato de amônio, 220
Ftalamida, 220, 336
Fulerenos, 71
Furano, 73, 74, 394, 433
Furanose, 433

G

Galactano, 457
Gamacaroteno, 486
Gamaglobulina, 526
Gás nobre, estrutura do, 13
Gene, 570
Genética, fundamentos da, 556
Genômica, 550
Geraniol, 485
Gilbert e Sanger, 579
Glicano, 457
Gliceraldeído, 445
Glicerol, 444
Glicina, 509
Glicogênio, 458
Glicolipídeos, 463, 500
Glicoproteínas, 463
Glicose, 426
Glicosídeo
de metila, 437
formação de um, 435
hidrólise de um, 436
Glicosilaminas, 462
Glóbulos vermelhos, 526
Glutamina, 511, 536
Gorduras poli-insaturadas, 475
Grubbs, catalisador de, 412
Grupo(s)
acetila, 102
acila, 148
alcanoíla, 148
aldeído
contribuições de ressonância para um, 78
ativador, 108
benziloxicarbonila, 227
benzoíla, 102
carbonila, 147
adição nucleofílica ao, 146
carboxila, ativação do, 530
de proteção, uso de, 132
desativador, 108
Fmoc, 532
formila, 148
metanoíla, 148
metila angulares, 488
O—H dos fenóis, reações, 380
orientadores
meta, 108, 116
orto-para, 108, 117
prostético, 544
protetores, 528
retiradores de elétrons, 390
Guanina, 559
Guanosina, 559

H

Haleto
de alquenila, 411
de alquila, primários, 206
de alquiltrifenilfosfônio, 173
de arila, 388
análise espectroscópica, 396
como inseticidas, 397
usos e implicações ambientais, 397
de fósforo, 252
orgânicos como herbicidas, 398
Halofórmio, reação do, 251, 252
Halogenação
benzílica, 126
catalisada por ácido, 250
da cadeia lateral, 125
de aldeídos e cetonas promovidos por base, 250
do benzeno, 97
no carbono α, 249
promovida por base, 250
Halogenatos, 135
Halogeneto de acila, 102
Hélice(s)
α, 535
dupla de DNA, modelo molecular, 566
Heme, 544
estrutura da, 545
Hemiacetais, 161
catalisados
por ácido, formação, 162
por base, formação, 162
Hemoglobina, 544
humana, 526
Heparina, 463
Hertz, 21
Hexose, 429
Hibridização, estado de, 17
Hidrato(s)
de aldeídos, 163
formação, 163
gem-dióis, 163
Hidrazina, 303
Hidrazonas, 168
Hidreto
de diisobutilalumínio, 152
de tri-*terc*-butoxialumínio e lítio, 152
Hidrocarboneto(s)
aromáticos
benzenoides, 69
policíclicos, 68
esteroides, nomes de, 489
poli-insaturados, 15
Hidrofóbicas, cadeias, 480
Hidrogenação
catalítica assimétrica homogênea, 421
de triacilgliceróis, 477
Hidrogênios α dos compostos carbonílicos, acidez dos, 245
Hidrogenoftalato de *sec*-butila, 215
Hidrólise, 164
ácida, 222, 224
de uma amida, 222
básica, 222, 225
de uma amida, 223
de uma nitrila, 225
de amidas, 222
de cianoidrinas e outras nitrilas, 205
de clorobenzeno, 375
de éster(es)
catalisada por ácido, 213
promovida por base, 215, 216
de glicosídeo, 436
parcial, 523
promovida por base, 215
Hidroperóxido de cumeno, 375, 376
Hidroquinona, 386
4-Hidroxiprolina, 510
Hipótese de fechadura e chave, 538
Hipotireoidismo, 93
Hinsberg, teste de, 353
Histamina, 333
Histidina, 511
Hofmann
eliminação de, 359
regra de, 359
HOMO. *Veja* Orbital molecular ocupado de mais alta energia
Homopolissacarídeos, 457
Hormônio(s)
adrenocorticais, 493
antidiurético, 525
da gravidez, 492
sexuais, 491
Horner-Wadsworth-Emmons, reação de, 176

I

Ilídeo(s)
adição de, 173
de fósforo, 173
Imidazol, 323
Iminas, 167
formação, 168
Indol, 74, 323
Infravermelho, absorções no, 80
Inibidor competitivo, 539
Inserção-desinserção, 418
Insulina, 525
Intermediário
de Meisenheimer, 389
tetraédrico, 207
Inversão
do nitrogênio, 324
piramidal, 324
Iodofórmio, 251
Íon(s)
acetilacetonato, 229
acílio, 103

anilínio, 327
arênio, 95-97, 108
aromáticos, 64
intrônio, 99
Isocianato
de metila, 228
de fenila, 227
Isoleucina, 510
metionina, 536
Isomerização, 438
Isopropilbenzeno, 101, 106, 123, 375

K

Kekulé
August, 54
estrutura de, para o benzeno, 54
fórmula de, para o benzeno, 55
Kiliani-Fischer, síntese de, 447
Kolbe, reação de, 382

L

Lactamas, 225
Lactato desidrogenase, 76
Lactonas, 217, 218
Lactose, 456
L-DOPA, 421
Lecitina, 474, 498
Lei de Beer, 24
Leucina, 509, 536
Licopeno, 26
Ligação(ões)
α, 7
alílica carbono-hidrogênio, 5
do propeno, 4
1,3-butadieno, comprimentos de, 16
carbono-hidrogênio terciário do isobutano, 4
de hidrogênio, 201, 247
duplas, 16
glicosídicas β, 459
múltiplas dos compostos poli-insaturados
acumuladas, 16
conjugadas, 16
isoladas, 16
peptídicas, 517
simples carbono-carbono, comprimentos de, 17
vinílica carbono-hidrogênio, 4
Ligantes, 415
carregados negativamente, 416
dissociação-associação de, 417
eletricamente neutros, 416
nos complexos de metais de transição, 416
troca de, 417
Limoneno, 485
Lipídios, 473-506
duplas camadas de, 498
na ciência dos materiais e na bioengenharia, 483
Lipoproteínas, 490
Lipossomos STEALTH®, 500
Lisina, 511
Lisozima, 539
da clara do ovo, estrutura, 540
Lítio, enolatos de, 254
LUMO. *Veja* Orbital molecular de mais baixa energia

M

Malonato de dietila, 262
Maltose, 426, 453
oxidação para ácido maltônico, 454
Mannich
base de, 305
reação de, 305
Manosídeos, 435
Mapa
conceitual
algumas conexões sintéticas do benzeno e derivados arila, 145
de potencial eletrostático
calculado(s) para o(s)
azuleno, 71
benzino, 392
íons arênio, 114
da acetona, 149
do ânion ciclopentadienila, 65
do benzeno, 60
do cátion tropílico, 65
para ânions carboxilato, 197
Material hidrofóbico, dispersão de, 481
M-dibromobenzeno, 51
Mecanismo
de adição-eliminação do benzino, 393
de eliminação-adição, 391, 392
de uma hidrogenação homogênea, 419
para um exemplo de acoplamento cruzado, 422
S_NAr, 389, 390
Membrana(s)
celulares, 497
plasmática, diagrama esquemático, 499
Mentol, 474, 485
Mercapto, grupo, 75
Mesitoato de metila, 217
Metabolismo de carboidratos, 427
Metais de transição
biomolécula de, 423
catalisadores de, 408
complexos de, 415
ligantes comuns nos, 416
reações de acoplamento cruzado catalisadas por, 409
Metanal, 147
Metanoíla, grupo, 148
Metátese de olefina, 408, 412
Metilação exaustiva, 437
7-Metilbenz[*a*]antraceno, 77
Metilbenzeno, 123
Metilcetona, 251
síntese de, 258
Metilpropanoato de etila, 283
Metionina, 511
Método da terminação da cadeia, 578
Metotrexato, 356
Michael, adições de, 267
Mielina, 500
Mioglobina, estrutura tridimensional, 537
Miosina, 535
Mitocôndria, seção longitudinal de uma, 386
Mitscherlich, Eilhardt, 50
M-nitrotolueno, 110
Monoalquilação de uma amina, 340
Monobromobenzeno, 54
Monocamadas auto-organizadas, 483
Monoclorobenzeno, 54
Monossacarídeos, 426, 427
classificação, 429
degradação de, 447
designações D e L dos, 429
fórmulas estruturais para os, 430
redução de, 445
síntese, 447
terminais, 464
Morfina, 37
Muscona, 150
Mutagênicos, 570
Mutarrotação, 433
M-xileno, 52

N

N-acetil-D-glicosamina, 462
NADH, 539
Naftaleno, 69
2-Naftalenocarbaldeído, 147
Náilon, 194
Nanotubos, 72
Não 1,3,4-tribromobenzeno, 52
Neurotransmissores, 333
Niacina, 333
Nicotina, 333
Nicotinamida adenina dinucleotídeo, 75
Ninidrina, 518
Nitração, 381
do benzeno, 98
Nitrato de benzeno, 98
Nitrila(s), 201
a partir da desidratação de amidas, 223
hidrólise de, 224
Nitrobenzeno, 51
Nitrogênio
básico, 73
da piridina, 73
inversão do, 324
não básico, 73
N,N-Dimetilacetamida, 201
Nó de Ranvier, 473
Nomenclatura
aldeídos e cetonas, 147
dos derivados bezênicos, 51
Noretindrona, 492
Novestrol, 492
N-terminal de Sanger, análise, 521
Nucleófilos fracos, 159
Nucleosidação de silyl-Hilbert-Johnson, 560
Nucleosídeos, 462, 557, 559
que podem ser obtidos do RNA, 559
síntese em laboratório, 560

O
O-bromonitrobenzeno, 130
O-dibromobenzeno, 51
Óleo(s)
de aipo, 485
de amêndoas, 49
de baunilha, 49
de canela, 49
de cravo, 485
-da-índia, 49
de erva-doce, 49
de fígado de tubarão, 485
de gengibre, 485
de limão e laranja, 485
de sempre-verde, 49
de terebintina, 485
poli-insaturados, 475
Olestra, 479
Oligonucleotídeos
antissensos, 581
síntese de laboratório de, 581
sintético, 583
Oligopeptídeos, 517
Oligossacarídeos, 426
O-nitrotolueno, 110
Orbitais moleculares, 8, 10
do 1,3-butadieno, 18
ocupado de mais alta energia, 25
vazio de mais baixa energia, 25
Ordem relativa de estabilidade dos carbocátions, 10
Orientação, 108
em benzeno dissubstituído, 133
orto-para, 121
Osazonas, 446
Oxidação
com ácido nítrico, 442
com periodato, 443
de aldeídos, 177
e álcoois primários, 204
de alquenos, 204
de alquilbenzenos, 205
do anel benzênico, 130, 205
O-xileno, 52
Oxinas, 168, 169
Oxitocina, 524

P
Paclitaxel, 34
PAH (*polycyclic aromatic hidrocarbons*), 68
p-benzoquinona, 386
p-bromonitrobenzeno, 130
PCB (*bifenilas policloradas*)
desalogenação bactericida de um derivado de, 391
misturas de, 398
p-dibromobenzeno, 51
Penicilinas, 225
Pentacarbonila de ferro, 417
Pentanoato de isopentila, 200
2-Pentanona, 148
4-Penten-2-ona, 148
Pentose, 429
Peptídeos, síntese automatizada de, 531
Perfumes, aldeídos e cetonas em, 150
Piperidina, 323
Piperonal, 150
Pirano, 433
Piranose, 455
Pireno, 69
estrutura de Kekulé para, 70
Piridazina, 323
Piridina, 72, 73, 323
Piridoxina, 168, 170, 333
Pirimidina, 75, 323
Pirrazol, 323
Pirrol, 72, 73, 323
Pirrolidina, 323
Plasmalógenos, 498
p-nitrotolueno, 110
Poliamidas, 508
Polienos, 26
Poliésteres, 194, 231
Polímeros
de adição, 231
de crescimento em
em cadeia, 231
etapas, 231
lineares, 517
Palíndromos, 579
Polióis acíclicos, 445
Polipeptídeos, 517
análise, 548
estrutura primária, 519, 524
purificação, 548
síntese de, 527
Polissacarídeos, 426, 427, 457
Ponto isoelétrico, 512
Postulado de Hammond-Leffler, 114
Processo
acoplado de tecnologia multidimensional de identificação de proteínas, 551
da Dow, 375
shell, 3
Produto(s)
cinéticos, 31, 32
de adição, 95
de equilíbrio, 33
termodinâmicos, 31, 33
Progesterona, 492
Progestinas, 491, 492
Projeto Genoma Humano, 581
sequenciamento do, 585
Prolina, 510
Prontosil, 355
Propanal, 147, 293
Propanona, 148
Propeno, 3, 101
Propilbenzeno, 106, 107
Propionaldeídeo, 147
Prostaglandinas, 496
Proteína(s)
análise, 548
anticâncer, 527
estrutura
primária, 508
quaternária, 509, 538
secundária, 508, 533
terciária, 508, 537
L-aminoácidos encontrados em, 509
p53, 527
purificação, 548
ras, 527
Proteômica, 550
Protetores solares, 81
Prova de Fischer da configuração da D-(+)- glicose, 449
PTH, padrões de, 520
Purina, 75, 323
p-xileno, 52

Q
Quebra específica do sítio de ligações peptídicas, 522
Quilomícrons, 490
Quimotripsinogênio, 526
Quinolina, 323
Quinonas, 386
Quiralidade, 430
Quitina, 462
estrutura parcial da, 463

R
Racemização, 247
Radical(is)
alila, 2, 5
descrição através da teoria do orbital molecular, 6
estabilidade relativa do, 5
ressonância de, descrição, 8
benzílicos, 124, 125
de anidridos de ácidos, 233
de carboxila, descarboxilação de, 230
Rayon, 461
RCP (reação em cadeia da polimerase), 582
ciclo da, 584
Reação(ões)
aldólica(s), 287
aplicações sintéticas das, 292
catalisada por ácido, 291
cruzadas, 295
direcionadas, 297
com ciclo-hexeno, 6
da cadeia lateral de alquilbenzenos, 122
de ácidos carboxílicos, 232
de acoplamento
cruzado, 408
catalisadas por metais de transição, 409
de sais de arenodiazônio, 350
de adição, 95
aldólica, 288
de aldeídos e cetonas, 181
de aldeídos e cetonas com derivados de amônia, 169
de amidas, 234
de aminas, 343
com ácido nitroso, 344

com cloretos de sulfonila, 352
de anidridos de ácidos carboxílicos, 212
de Cannizzaro, 275
de cicloadição-1,4 de dienos, 33
de cloretos de acila, 210, 233
de Corey-Posner, Whitesides-House, 408, 414
de compostos
aromáticos, 93-145
com hidrogênio ativo, 266
de condensação, 231
aldólica, 290
e de adição conjugada de compostos carbonilados, 280-320
de Diels-Alder, 33
esteroquímica da, 35
fatores que favorecem, 34
mecanismo da, 386
de eliminação, 160
de enaminas de Stork, 266, 268
de ésteres, 234
de esteroides, 495
de fenóis como ácidos, 377
de Friedel-Crafts, limitações das, 104
de Grignard, 301
de Heck-Mizokori, 408, 409, 422
usando um substrato de haleto de arila, 423
de Hell-Volhard-Zelinski, 252
de Horner-Wadsworth-Emmons, 176
de Kolbe, 382
de Mannich, 305
de monossacarídeos, 438
com fenil-hidrazina, 446
de oxidação de monossacarídeos, 440
de retroaldol, 288
na glicólise, 289
de substituição
eletrofílica aromática, 94
nucleofílica, halogenetos alílicos e benzílicos em, 134
de Wittig, 173, 174
Diels-Alder, 2
do anel benzênico de fenóis, 381
do grupo carboxílico dos ácidos graxos, 482
do halofórmio, 251, 253
em cadeia da polimerase, 582
no carbono e de compostos carbonilados, 244-279
química, controle cinético contra controle termodinâmico de uma, 31
via enóis e enolatos, 247
Reagente(s)
de Benedict, 441
de dialquileuprato de lítio, 408
uso em reações de acoplamento, 414
de Gilman, 408, 414
de Grignard, carbonatação de, 206
de Tollens, 441
eletrofílico, 108
Rearranjo
consertado, 384
de Claisen, 372, 384
de Curtius, 342
de Hofmann, 340, 341
Reatividade, 108, 113
como os substituintes afetam a, 108
de alquilbenzenos, 121
relativa, 160
de compostos de acila, 208
Reator em escala industrial para a preparação de um antibiótico, 226
Reconhecimento celular, 463
Redução
de Birch, 136
de Clemmensen, 106, 107, 167
de compostos aromáticos, 136
de um cloreto de acila a um aldeído, 153
de um éster a um aldeído, 154
de uma nitrila a um aldeído, 154
de monossacarídeos, 445
Regra(s)
$4n + 2$ elétrons π, 60
da teoria de ressonância, 11
de Hoffmann, 359
de Hückel, 60, 70
Replicação do DNA, 568, 569
Reserpina, 37
Resíduo(s)
C-terminal, 517
de aminoácido, 517
N-terminal, 517
polares com cargas positivas ou negativas, 536
Resina de troca catiônica, seção de, 518
Resolução de DL-aminoácidos, 516
Ressonância
do radical alila, descrição, 8
doação de elétrons através de, 111
efeitos de, 115
energia de, 58
equivalentes, estruturas de, 9
explicação da estrutura do benzeno pela, 57
Retenção de configuração, 341
Ribonuclease bovina, 526
Ribossomo(s), 572
do *Thermus thermophilus*, estrutura do, 572
RNA, 570
de transferência, 573
mensageiro
código genético do, 574
síntese, 571
polimerase, 571
RNAr, 572
RNAt, estrutura, 575
Robinson, anelação de, 304
Ruff, degradação de, 449
Rutênio, complexos de carbeno de, 412

S

Sabões, 480
Sacarina, 456
Sacarose, 426, 452, 455
Sal(is)
carboxilatos, 196
de aminas, 325
de amínio, 329
de amônio quaternário, 329
de arenodiazônio, reações de acoplamento de, 350
de imínio, 268
Salicilaldeído, 150
Salicilato de metila, 49
Salicina, 436
Saponificação, 215
de triacilgliceróis, 479
sec-Butilbenzeno, 104
Sequência de bases, 564
do DNA, determinação, 578
Sequenciador automatizado de DNA, 580
Sequenciamento
de DNA, 579
de peptídeos utilizando espectrometria de massa, 523
escalonado, 523
Serina, 536
Serinoproteases, 543
Sevin, inseticida, 228
Síntese
automatizada de peptídeos, 531
de α-aminoácidos, 515
de Gabriel, 335
de Kiliani-Fischer, 447
de peptídeos em fase sólida, 531
de proteínas, 570
de Strecker, 515
formação de uma α-aminonitrila durante, 516
de Wittig, como planejar uma, 175
orgânica, aplicações na, 130
RNA mensageiro, 571
Sistema(s)
imune, 463
insaturados conjugados, 1-48
Sítio ativo, 538
da quimotripsina, regeneração, 545
Solução(ões)
de Benedict, 441
de Fehling, 441
Substituição
alílica, 2, 3
aromática
nucleofílica, 372, 388
através de
adição-eliminação, 389
um mecanismo de eliminação-adição, 391
da acila através de adição nucleofílica-eliminação, 207
do benzeno, 54
eletrofílica(s)
aromática
como os substituintes afetam a, 113
efeito dos substituintes na, 112
mecanismo geral, 94
reações, 94

de clorobenzeno, 112
no carbonoacílico, 207
por hidrogênio, 349
Substituinte(s)
α, 488
benzílico, 124
β, 488
classificação, 112
halo, 111
na orientação e na reatividade, efeitos dos, 122
que doam e retiram elétrons, 109
Succinilsulfatiazol, 355
Sucralose, 456
Sulfacetamida, 355
Sulfadiazeno, 355
Sulfametoxazol, 355
Sulfanilamida, 355
Sulfapiridina, 355
Sulfas
quimioterapia e as, 354
síntese das, 356
Sulfatiazol, 355
Sulfonação
-dissulfonação, 100
do benzeno, 99
"Super-hélice", 537
Supressor de tumor, 527

T

Tautomerização, 246, 438
β, 488
ceto-enólica, 385
Tautômero
cetólico, 246
enólico, 246
Taxol, 34
Teoria
da ressonância, 6
regras, 11
do orbital molecular
explicação da estrutura do benzeno pela, 58
Terpanos, 484
Terpenoides, 484
Teste(s)
de Hinsberg, 353
de solubilidade, 196
de Tollens, 177
do espelho de prata, 177
químicos para compostos de acila, 230
Testosterona, 491
Tetrose, 429
Tiazol, 323
Tioacetais, 167
Tiofeno, 73, 74
Tiroglobulina, 123
Tirosina, 74, 94, 510, 536
Tiroxina, 93, 94
iodo na biossíntese da, incorporação do, 123
Tolueno, 51
Tranquilizantes, 333
trans-Decalona, 249
Transcrição, 571, 576
Transformação Lobry de Bruyn-Alberda van Ekenstein, 438
Translação, 576
Treonina, 510, 536
Triacilgliceróis, 459, 475
funções biológicas, 478
misto, 475
saponificação de, 479
simples, 475
Tríade catalítica, 543-545
2,4,6-Tribromoanilina, 110
2,4,6-Tribromofenol, 110
Trietila, fosfito de, 176
Trifenilfosfina, 173
Trióxido de enxofre, 99
Tripeptídeos, 517
Tripletos de nucleotídeos, 574
Tripsinogênio bovino, 526
Triptofano, 74, 510, 536
Trissacarídeos, 426

U

Ubiquinol, 387
Ubiquinonas, 386
Ulmeiro, extrato de, 150
Ultracentrifugação, 572
Uracila, 559
Ureia, 226
Uretanas, 227
Uridina, 559

V

Valeriana, 195
Valina, 509, 536
Vanilina, 49, 146
Vasopressina, 524
Vinilbenzeno, 123
Visão, fotoquímica da, 25
Vitamina
A, 474, 487
B_{12}, 423
estrutura, 424
B_6, 168, 170, 333
C, 218
D, 493
D_3, 494
K_1, 387

W

Willstätter, Richard, 55
Windaus, Adolf, 490

X

Xantato de celulose, 461
Xantofila, 1
Xilenos, 52

Z

(*Z*)-jasmona, 150
Zingibereno, 485

TABELA 3.1 Forças Relativas de Ácidos Selecionados e Suas Bases Conjugadas

	Ácido	pK_a Aproximado	Base Conjugada	
Ácido mais forte	$HSbF_6$	< -12	SbF_6^-	Base mais fraca
	HI	-10	I^-	
	H_2SO_4	-9	HSO_4^-	
	HBr	-9	Br^-	
	HCl	-7	Cl^-	
	$C_6H_5SO_3H$	$-6{,}5$	$C_6H_5SO_3^-$	
	$(CH_3)_2\overset{+}{O}H$	$-3{,}8$	$(CH_3)_2O$	
	$(CH_3)_2C{=}\overset{+}{O}H$	$-2{,}9$	$(CH_3)_2C{=}O$	
	$CH_3\overset{+}{O}H_2$	$-2{,}5$	CH_3OH	
	H_3O^+	$-1{,}74$	H_2O	
	HNO_3	$-1{,}4$	NO_3^-	
	CF_3CO_2H	0,18	$CF_3CO_2^-$	
	HF	3,2	F^-	
	$C_6H_5CO_2H$	4,21	$C_6H_5CO_2^-$	
	$C_6H_5NH_3^+$	4,63	$C_6H_5NH_2$	
	CH_3CO_2H	4,75	$CH_3CO_2^-$	
	H_2CO_3	6,35	HCO_3^-	
	$CH_3COCH_2COCH_3$	9,0	$CH_3COHCOCH_3$	
	NH_4^+	9,2	NH_3	
	C_6H_5OH	9,9	$C_6H_5O^-$	
	HCO_3^-	10,2	CO_3^{2-}	
	$CH_3NH_3^+$	10,6	CH_3NH_2	
	H_2O	15,7	OH^-	
	CH_3CH_2OH	16	$CH_3CH_2O^-$	
	$(CH_3)_3COH$	18	$(CH_3)_3CO^-$	
	CH_3COCH_3	19,2	$^-CH_2COCH_3$	
	$HC{\equiv}CH$	25	$HC{\equiv}C^-$	
	H_2	35	H^-	
	NH_3	38	NH_2^-	
	$CH_2{=}CH_2$	44	$CH_2{=}CH^-$	
Ácido mais fraco	CH_3CH_3	50	$CH_3CH_2^-$	Base mais forte

Aumento da força ácida (↑)

Aumento da força básica (↓)

TABELA PERIÓDICA DOS ELEMENTOS

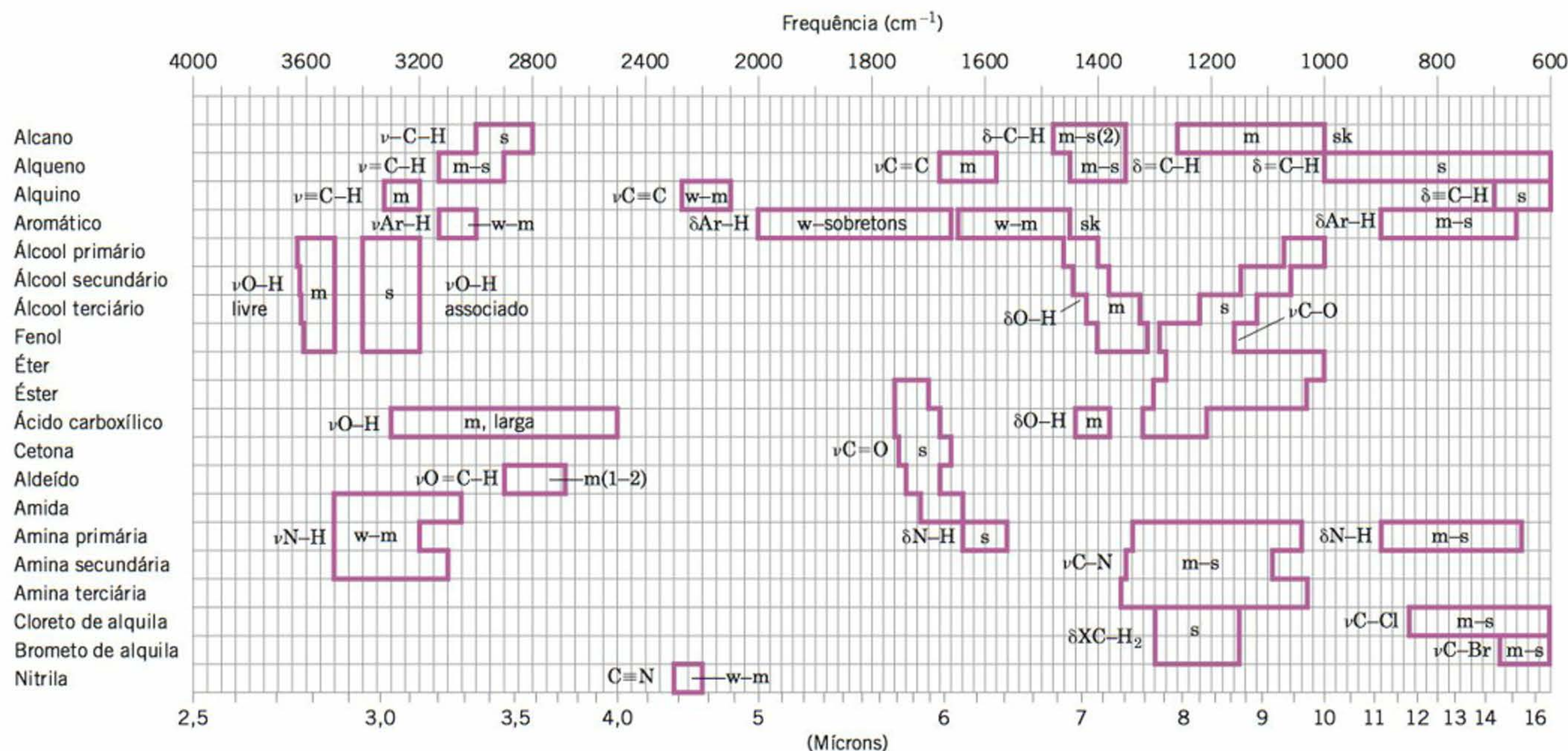
Número atômico → 6
Símbolo → C
Nome (IUPAC) → Carbono
Massa atômica → 12,011

Recomendações da IUPAC →
Notação de grupo de acordo com o Chemical Abstracts Service →

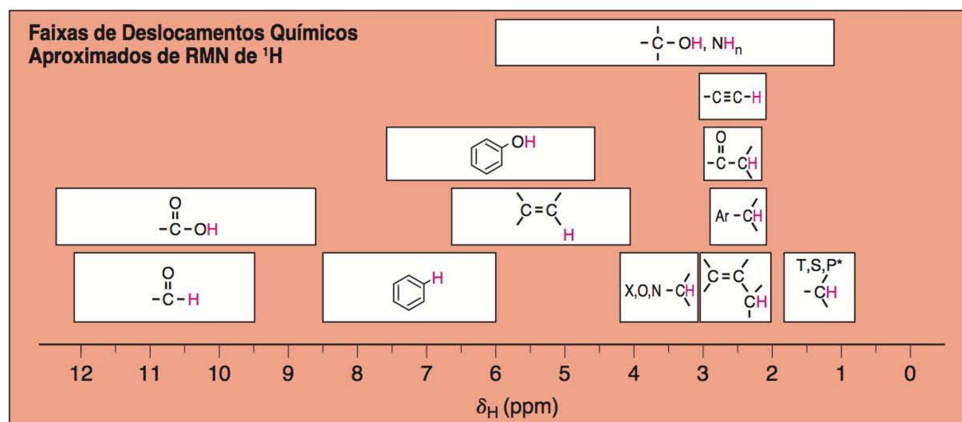
1 IA	2 IIA	3 IIIB	4 IVB	5 VB	6 VIB	7 VIIB	8 VIIIB	9 VIIIB	10 VIIIB	11 IB	12 IIB	13 IIIA	14 IVA	15 VA	16 VIA	17 VIIA	18 VIIIA
1 H Hidrogênio 1,0079																	2 He Hélio 4,0026
3 Li Lítio 6,941	4 Be Berílio 9,0122											5 B Boro 10,811	6 C Carbono 12,011	7 N Nitrogênio 14,007	8 O Oxigênio 15,999	9 F Flúor 18,998	10 Ne Neônio 20,180
11 Na Sódio 22,990	12 Mg Magnésio 24,305											13 Al Alumínio 26,982	14 Si Silício 28,086	15 P Fósforo 30,974	16 S Enxofre 32,065	17 Cl Cloro 35,453	18 Ar Argônio 39,948
19 K Potássio 39,098	20 Ca Cálcio 40,078	21 Sc Escândio 44,956	22 Ti Titânio 47,867	23 V Vanádio 50,942	24 Cr Cromo 51,996	25 Mn Manganês 54,938	26 Fe Ferro 55,845	27 Co Cobalto 58,933	28 Ni Níquel 58,693	29 Cu Cobre 63,546	30 Zn Zinco 65,409	31 Ga Gálio 69,723	32 Ge Germânio 72,64	33 As Arsênio 74,922	34 Se Selênio 78,96	35 Br Bromo 79,904	36 Kr Criptônio 83,798
37 Rb Rubídio 85,468	38 Sr Estrôncio 87,62	39 Y Ítrio 88,906	40 Zr Zircônio 91,224	41 Nb Nióbio 92,906	42 Mo Molibdênio 95,94	43 Tc Tecnécio (98)	44 Ru Rutênio 101,07	45 Rh Ródio 102,91	46 Pd Paládio 106,42	47 Ag Prata 107,87	48 Cd Cádmio 112,41	49 In Índio 114,82	50 Sn Estanho 118,71	51 Sb Antimônio 121,76	52 Te Telúrio 127,60	53 I Iodo 126,90	54 Xe Xenônio 131,29
55 Cs Césio 132,91	56 Ba Bário 137,33	57 *La Lantânio 138,91	72 Hf Háfnio 178,49	73 Ta Tântalo 180,95	74 W Tungstênio 183,84	75 Re Rênio 186,21	76 Os Ósmio 190,23	77 Ir Irídio 192,22	78 Pt Platina 195,08	79 Au Ouro 196,97	80 Hg Mercúrio 200,59	81 Tl Tálio 204,38	82 Pb Chumbo 207,2	83 Bi Bismuto 208,98	84 Po Polônio (209)	85 At Astato (210)	86 Rn Radônio (222)
87 Fr Frâncio (223)	88 Ra Rádio (226)	89 #Ac Actínio (227)	104 Rf Rutherfórdio (261)	105 Db Dúbnio (262)	106 Sg Seabórgio (266)	107 Bh Bóhrio (264)	108 Hs Hássio (277)	109 Mt Meitnério (268)	110 Uun (281)	111 Uuu (272)	112 Uub (285)		114 Uuq (289)				

*Série dos Lantanídeos	58 Ce Cério 140,12	59 Pr Praseodímio 140,91	60 Nd Neodímio 144,24	61 Pm Promécio (145)	62 Sm Samário 150,36	63 Eu Európio 151,96	64 Gd Gadolínio 157,25	65 Tb Térbio 158,93	66 Dy Disprósio 162,50	67 Ho Hólmio 164,93	68 Er Érbio 167,26	69 Tm Túlio 168,93	70 Yb Itérbio 173,04	71 Lu Lutécio 174,97
# Série dos Actinídeos	90 Th Tório 232,04	91 Pa Protactínio 231,04	92 U Urânio 238,03	93 Np Netúnio (237)	94 Pu Plutônio (244)	95 Am Amerício (243)	96 Cm Cúrio (247)	97 Bk Berquélio (247)	98 Cf Califórnio (251)	99 Es Einstênio (252)	100 Fm Férmio (257)	101 Md Mendelévio (258)	102 No Nobélio (259)	103 Lr Laurêncio (262)

Veja a Tabela 2.7 para uma Tabela de frequências no IV



Frequências de absorção no IV típicas para grupos funcionais comuns.
As absorções são como se seguem: ν = estiramento; δ = deformação; w = fraca; m = média; s = forte; sk = esquelética
Retirado de *Multiscale Organic Chemistry: A Problem-Solving Approach* de John W. Lehman © 2002.
Reproduzido com permissão da Pearson Education, Inc., Upper Saddle River, NJ.



* T = Terciário; S = Secundário; P = Primário

TABELA 9.1 Deslocamentos Químicos Aproximados do Próton

Tipo de Átomo de Carbono	Deslocamento Químico (δ, ppm)	Tipo de Átomo de Carbono	Deslocamento Químico (δ, ppm)
Alquila primária, RCH_3	0,8–1,2	Brometo de alquila, RCH_2Br	3,4–3,6
Alquila secundária, RCH_2R	1,2–1,5	Cloreto de alquila, RCH_2Cl	3,6–3,8
Alquila terciária, R_3CH	1,4–1,8	Vinílico, R_2C " CH_2	4,6–5,0
Alílico, $R_2C{=}\underset{\underset{R}{\mid}}{C}{-}CH_3$	1,6–1,9	Vinílico, $R_2C{=}\underset{\underset{R}{\mid}}{C}H$	5,2–5,7
Cetona, $R\underset{\underset{O}{\|}}{C}CH_3$	2,1–2,6	Aromático, ArH	6,0–8,5
Benzílico, $ArCH_3$	2,2–2,5	Aldeído, $R\underset{\underset{O}{\|}}{C}H$	9,5–10,5
Acetilênico, RC#CH	2,5–3,1	Hidroxila de álcool, ROH	0,5–6,0[a]
Iodeto de Alquila, RCH_2I	3,1–3,3	Amino, R9 NH_2	1,0–5,0[a]
Éter, $ROCH_2R$	3,3–3,9	Fenólico, ArOH	4,5–7,7[a]
Álcool, $HOCH_2R$	3,3–4,0	Carboxílico, $R\underset{\underset{O}{\|}}{C}OH$	10–13[a]

[a]Os deslocamentos químicos desses prótons variam em solventes diferentes e com diferentes temperaturas e concentrações.

Faixas de Deslocamentos Químicos Aproximados de RMN de ^{13}C

Grupo	Faixa aproximada (δ_C, ppm)
$-\overset{|}{\underset{|}{C}}-$Cl, Br	
$-\overset{|}{\underset{|}{C}}-N<$	
$-\overset{|}{\underset{|}{C}}-OR$, $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-OH$	
$-\overset{|}{\underset{|}{C}}-$	
$-CH$	
$>CH_2$	
$-CH_3$	
$-C\equiv C-$	
$>C=C<$	
Anel aromático (C)	
$-C\equiv N$	
$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-N<$	
$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR$	
$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH$	
$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R,H$	

220 200 180 160 140 120 100 80 60 40 20 0

δ_C (ppm)

TABELA 9.2 Deslocamentos Químicos Aproximados de Carbono-13

Tipo de Átomo de Carbono	Deslocamento Químico (δ, ppm)
Alquila primária, RCH_3	0–40
Alquila secundária, RCH_2R	10–50
Alquila terciária, $RCHR_2$	15–50
Haleto de alquila ou amina, $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-X$ ($X =$ Cl, Br ou $\overset{|}{N}-$)	10–65
Álcool ou éter, $-\overset{|}{\underset{|}{C}}-O-$	50–90
Alquino, $-C\equiv$	60–90
Alqueno, $>C=$	100–170
Arila, C_6H_5- (C do anel)	100–170
Nitrila, $-C\equiv N$	120–130
Amida, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{|}{N}-$	150–180
Ácido carboxílico ou éster, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-$	160–185
Aldeído ou cetona, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$	182–215